DOI 10.12737/issn.1609-2163

ISSN 1609-2163

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

№ 1

Тематический выпуск:

“Актуальные вопросы теории и практики медицины”

...Изыскание о строении мира – одна из самых великих и благородных проблем, какие только существуют в природе…

Г. Галилей

ISSN 1609-2163

9 771609 216000 >

Март, 2017

March, 2017

DOI 10.12737/issn.1609-2163

ВЕСТНИК

Индекс

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2017

Том 24, № 1, 2017

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); Веневцева Ю.Л. – д.м.н. (Тула); Винокуров Б.Л. – д.м.н., проф. (Сочи); Волков В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Грязев М.В. – д.т.н., проф. (Тула); Иванов Д.В. – д.м.н. (Москва); Сапожников В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Субботина Т.И. – д.м.н., проф. (Тула); Филатова О.Е. – д.б.н., проф. (Сургут); Хромушин В.А. – д.б.н., к.т.н. (Тула); Цкипури Ю.И. – д.м.н, проф. (Тула).

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

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

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

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

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

Медицинские науки:
Агасаров Л.Г. – д.м.н., проф. (Москва); Айламазян Э.К. – акад. РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург); Атлас Е.Е. – д.м.н., доцент (Тула); Беличенко О.И. – д.м.н., проф. (Москва); Брин В.Б. – д.м.н., проф. (Владикавказ); 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); Зурнаджьянц 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. (Смоленск); Купеев В.Г. – д.м.н. (Москва); Ледванов М.Ю. – д.м.н., проф. (Москва); Малыгин В.Л. – д.м.н., проф. (Москва); Несмеянов А.А. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Никитин М.В. – д.м.н. (Геленджик); Пальцев М.А. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Смоленский А.В. – д.м.н., проф. (Москва); Теодорович О.В. – д.м.н., проф. (Москва); Тутельян В.А. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Цыганков Б.Д. – д.м.н., проф. (Москва); Хетагурова А.К. – д.м.н., проф. (Москва); Чамсутдинов Н.У. – д.м.н., проф. (Махачкала); Чучалин А.Г. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

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

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

DOI 10.12737/issn.1609-2163

JOURNAL

Index 72895

OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES © 2017

Volume 24, № 1, 2017
Periodic Theoretical and Scientific – Practical Journal

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency - PI FS77-50121 from 04.06.2012 and prooved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 01.12.2015. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index, Google Scholar and Ulrich's Periodical Directory (USA).

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

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

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

FINANCIAL SUPPORT:
Surgut State University.

Editorial Office, Editorial Staff:
Editor-in-Chief:
Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).
Deputy Editor-in-Chief:
Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Borisova O.N. – Doctor of Medical Science (Tula); Venevtseva I.L. – Doctor of Medical Science (Tula); Vinokurov B.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Sochi); Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Griazev M.V. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Ivanov D.V. – PhD., Sc.D. (Moscow); Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut); Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

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

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

Editorial Board, Editorial Council:

Biological Sciences
Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh); Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences, (Tula); Podlubnaia Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Pushchino); Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow).

Technical Sciences:
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); 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);
Teodorovich O.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).

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 3–7

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 3–7

СОДЕРЖАНИЕ **Стр.**

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 8

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

Т.В. Гавриленко, Е.В. Якунин, Д.В. Горбунов, Б.Р. Гимадиев, И.Н Самсонов. Эффект Еськова-Зинченко в оценке параметров теппинга 9

Л.С. Шакирова, Д.Ю. Филатова, О.М. Ворошилова, К.Р. Камалтдинова. Стохастический и хаотический анализ параметров сердечно-сосудистой системы школьников в условиях широтных перемещений 15

В.И. Майстренко, Е.В. Майстренко. Динамика параметров квазиаттракторов вектора состояния организма педагогов при формировании симптомов фазы «резистенции» синдрома профессионального выгорания 21

Д.В. Белощенко, А.Е. Баженова, К.П. Щипицин, Ю.Ю. Королев. Эффект Еськова-Зинченко в организации непроизвольных движений человека в режиме повторения 29

Д.В. Белощенко, Ю.В. Башкатова, И.В. Мирошниченко, Л.А. Воробьева. Проблема статистической неустойчивости кардиоинтервалов в получаемых подряд выборках неизменного гомеостаза в условиях Севера РФ 36

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

Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина. Левожелудочково-артериальное взаимодействие и экспрессия предшественника натрийуретического пептида типа *B* у пациентов с ишемической кардиомиопатией 43

М.О. Куртукова, И.О. Бугаева, Д.В. Попрыга, Е.И. Черевко, А.В. Мартюкова, А.К. Саргсян. Сравнительный анализ влияния терагерцевых волн на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц и на частотах атмосферного кислорода 129 ГГц на нарушения внутриорганного кровотока 48

В.Н. Кохно, А.Н. Шмаков, В.В. Анищенко, В.Б. Чернявский, П.С. Шмерко. Послеоперационное обезболивание пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии 55

Д.Х. Оганесян, В.Б. Брин, О.Т. Кабисов. Влияние экспериментальной гипокальциемии на показатели системной гемодинамики в условиях кобальтовой интоксикации 60

А.В. Кочкина. Влияние пероксиредоксина 6 и паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток на цитокиновый профиль кожи крысы при химическом ожоге 65

Г.Н. Сидоренко, А.И. Коновалов, Б.И. Лаптев, Т.Г. Иванова, Н.П. Горленко, Л.В. Антошкин, И.С. Рыжкина. О роли структуры воды в механизме комплексного действия магнитного поля, природных лечебных факторов и высокоразбавленных растворов 71

Л.Г. Агасаров, Р.А. Гурцкой. Традиционная медицина в восстановлении полового здоровья мужчин. Конечные результаты многолетнего исследования 82

В.Р. Орел, Р.В. Тамбовцева, Е.А. Туркова. Влияния сосудистой нагрузки сердца и его сократимости на частоту сердечных сокращений у спортсменов 89

В.А. Марийко, Д.А. Дорофеев, А.С. Петнюнас, В.О. Третьяков. Оценка кровоснабжения желудочного трансплантата при отсутствии анастомоза между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями 94

В.Г. Сапожников, Ю.А. Холина, А.Д. Ларикова. О гипертрофии глоточной миндалины в педиатрической практике 99

В.Н. Кохно, Д.В. Комзин, В.Ю. Роговских, Е.М. Локтин, А.Н. Шмаков, Т.С. Флягин. Влияние искусственных дыхательных путей на исходы интенсивной терапии пожилых пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения 103

С.А. Никифорова, О.В. Ульянов, Л.М. Железнов. Сравнительная фетометрия плодов здоровых и ВИЧ-инфицированных беременных на этапах ультразвукового скринингового обследования 109

А.В. Никифоров, А.В. Вайс, А.В. Наумов, А.Р. Токарев, В.Н. Чурсина, Д.В. Харитонов. Термосберегающая методика полостных операций у новорожденных с низкой массой тела в условия многопрофильного хирургического отделения детской городской больницы 116

Т.Е. Соколова, Л.Г. Агасаров. Сравнительный анализ применения методов классической рефлексотерапии при дорсопатиях 124

РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

П.П. Курлаев, А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, О.М. Абрамзон, В.К. Есипов, А.С. Чигиренко. Оптимизация хирургического лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез 130

А.А. Яшин. Разработка линейки аппаратов вихревой и сочетанной магнитотерапии экспериментального и клинического назначения 138

Н.А. Пятаев, А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич, П.С. Петров, А.В. Кокорев, С.А. Фирстов, Е.П. Бродовская, Л.А. Тарарина, Д.В. Юнина. Оптимизация получения модифицированных противоопухолевых препаратов для направленного транспорта методом ультрафильтрации 152

В.М. Еськов, О.Е. Филатова, В.В. Полухин. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине 158

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

РАЗДЕЛ V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.

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

РАЗДЕЛ VII. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

Н.Н. Царев. Динамика показателей вегетативной регуляции выпускников медицинского института за 2006-2016 годы 168

К.А. Хадарцева, Ю.В. Карасева, В.Г. Зилов, Ю.К. Гусак. Явление повышения фертильности организма женщин под воздействием экзогенных синтоксинов 173

Е.П. Выхованец, Н.В. Сакулин, С.Н. Лунева, О.В. Климов. Оценка изменения концентрации ряда факторов роста семейства TGF в сыворотке крови на этапах дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова 187

РАЗДЕЛ VIII. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

З.А. Воронцова, Д.Б. Никитюк, Э.Ф. Кудаева. Аналитический подход морфоклинической интерпретации системы крови после инкорпорирования радионуклидов (краткий обзор литературы) 191

Е.В. Медведева, С.А. Прилепа. Генетические аспекты становления половой самоидентификации и возникновения гендерной дисфории (научный обзор) 203

Н.А. Фудин, С.Я. Классина. Контрастное температурное воздействие. Потенцирование возможностей (литературный обзор) 219

К.М. Козырев, А.К. Цуцаев, С.М. Козырева, Р.В. Контаев, З.Г. Панагов, З.Э. Лалиева. Структурно-функциональная характеристика сенильной амилоидной кардиопатии и полиорганного амилоидоза (обзор литературы) 229

На 1-й странице обложки: И.Э. Грабарь «Мартовский снег», 1904.

CONTENTS

EDITOR'S NOTE 8

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

T.V. Gavrilenko, E.V. Yakunin, D.V. Gorbunov, B.R. Gimadiev, I.N. Samsonov. Eskov-Zinchenko effect in the estimation of tapping parameters 10

L.S. Shakirova, D.Yu. Filatova, O.M. Voroshilova, K.R. Kamaltdinova. Stochastic and chaotic analysis of parameters of cardiovascular system in the students in terms of latitudinal displacement 16

E.V. Maystrenko, V.I. Maystrenko. Dynamics parameters quasi-attractors vector teachers body condition during the formation of "resistance" phase symptoms of burnout 22

D.V. Beloshchenko, A.E. Bazhenova, K.P. Shchipitsin, Yu.Yu. Korolev. Eskov-Zinchenko effect: human involuntary movements organization during repetitions 29

D.V. Beloshchenko, Yu.V. Bashkatova, I.V. Miroshnichenko, L.A. Vorobeva. Problem of statistical instability in samples of rr intervals recorded consecutively during constant homeostasis in conditions of the Russian North 36

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

E.I. Myasoedova, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova, L.P. Voronina. The type b natriuretic peptide in patients with ischemic cardiomyopathy 43

M.O. Kurtukova, I.O. Bugaeva, D.V. Popgryga, E.I. Cherevko, A.V. Martyukova, A.K. Sargsyan. Comparative analysis of terahertz wave at the frequencies of nitric oxide 150.176 - 150.664 GHz and atmospheric oxygen 129 GHz on violations intraorgan blood flow 48

V.N. Kohno, A.N. Shmakov, V.V. Anishenko, V.B. Chernyvski, P.S. Shmerko. Postoperative analgesia in patients with morbid obesity after bariatric surgery 55

D.H. Oganesyan, V.B. Brin, O.T. Kabisov. Experimental hypocalcemia effect on parameters of systemic hemodynamics at the copper sulfate intoxication 60

A.V. Kochkina. Effect of peroxiredoxins 6 and paracrine factors of mesenchymal stem cells on the cytokine profile rat skin in chemical burns 65

G.N. Sidorenko, A.I. Konovalov, B.I. Laptev, T.G. Ivanova, N.P. Gorlenko, L.V. Antoshkin, I.S. Ryzhkina. To the role of water structure in the mechanism of complex action of the magnetic field, the natural medical factors and the highly diluted solutions 71

L.G. Agasarov, R.A. Gurtskoy. Traditional medicine in the recovery of men's sexual health. the final results of long-term research 82

V.R. Orel, R.V. Tambovtseva, E.A. Turkova. Influence of heart vascular load and its contractility on the heart rate in athletes 89

V.A. Mari'ko, D.A. Dorofeev, A.S. Petnyunas, V.O. Tret'yakov. Evaluation of gastric blood supply graft in the absence of anastomosis between the left and right gastroepiploic arteries 94

V.G. Sapozhnikov, J.A. Holina, A.D. Larikova. About pharyngial tonsil hypertrophy in pediatric practice 99

V.N. Kokhno, D.V. Komzin, V.Y. Rogovskikh, E.M. Loktin, A.N. Shmakov, T.S. Flyagin. Artificial airway effects on outcomes of intensive care of elderly patients with acute stroke 103

S.A. Nikiforova, O.V. Ulyanov, L.M. Zheleznov. Comparative fetometry in the fetuses of health and hiv-infected pregnants in an ultrasonic screening 109

A.V. Nikiforov, A.V. Vays, A.V. Naumov, A.R. Tokarev, V.N. Churchin, D.V. Haritonov. Thermo-saving methodology of blood operations in newborn with a low body of matures to the conditions of a multidisciplinary surgical division of a children's city hospital 116

T.E. Sokolova, L.G. Agasarov. Comparative analysis of the application of methods of classical reflexotherapy for dorsopathies 124

III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC EQUIPMENT

P.P. Kurlaev, A.S. Zhirnova, N.N. Shevlyuk, O.M. Abramzon, V.K. Esipov, A.S. Chigirenko. Optimization of surgical treatment of bening nonpalpable mammary glands 130

A.A. Yashin. Range development of apparatus vortex and combined magnetic therapy for experimental and clinical use 138

N.A. Pyataev, A.V. Zaborovskiy, K.G. Gurevich, P.S. Petrov, A.V. Kokorev, S.A. Firstov, E.P. Brodovskaya, L.A. Tararina, D.V. Yunina. Optimization of production of modified anticancer drugs for targeting transport by using the ultrafiltration technology 152

V.M. Eskov, O.E. Filatova, V.V. Polukhin. Problem of a choice of abstractions: application the biophysics in medicine 158

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

V. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF

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

VII. EDITORIAL PORTFOLIO

N.N. Tcarev. Dynamics of heart rate variability in graduate medical students in period of 2006-2016 168

K.A. Khadartseva, Yu.V. Karaseva, V.G. Zilov, Yu.K. Gusak. Phenomenon of increasing the fertility of female body under exogenous syntoxines effects 173

E.P. Vykhovanets, N.V.Sakulin, S.N. Luneva, O.V Klimov. Assessment of changes in the concentration of a number of growth factors of the TGF family in blood serum at the stages of distraction osteosynthesis by Ilizarov frame 187

VIII. LITERATURE REVIEWS

Z.A. Vorontsova, D.B. Nikityuk, E.F. Kudaeva. Analitycal approach to morphoclinical interpretation of the blood system after the radionuclides incorporation (brief literature report) 191

E.V. Medvedeva, S.A. Prilepa. Genetic aspects of gender identity development and gender dysphoria (scientific review) 203

N.A. Fudin, S.Ya. Klassina. Contrast temperature impact. potential of opportunities (literature review) 219

K.M. Kozyrev, A. K. Tsutsaev, S.M. Kozyreva, R.V. Kontaev, Z.G. Panagov, Z.E. Lalieva. Structural and functional characteristics of senily amyloid cardiopathy and polyorganum amyloidosis (literature review) 229

On the 1nd page of the cover: I.E. Grabar "March's Snow", 1904.

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ РОССИИ И ПУБЛИКАЦИИ В «ВЕСТНИКЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 определил Стратегию научно-технологического развития Российской Федерации. Поставлены цели, основные задачи научно-технологического развития РФ, установлены приоритеты, принципы, основные направления и меры реализации государственной политики для сбалансированного развития страны на долгосрочный период. В правовую основу Стратегии был положен Федеральный закон № 172-ФЗ от 28 июня 2014 г. «О стратегическом планировании в Российской Федерации», другие Федеральные законы и нормативные правовые акты РФ.

В Указе определены стратегические ориентиры и возможности научно-технологического развития Российской Федерации, также большие вызовы для общества, государства и науки. Среди них – демографический переход, связанный с увеличением продолжительности жизни, старением населения, приводящий к новым социальным и медицинским проблемам, к росту угроз глобальных пандемий, появлению новых и возврату исчезнувших инфекций. Указано на увеличение антропогенных нагрузок на окружающую среду, угрозу воспроизводству природных ресурсов, рост рисков для жизни и здоровья людей.

Установлены также значимые для научно-технологического развития РФ внутренние факторы, которые широко освещаются на страницах журнала «Вестник новых медицинских технологий». Это – сокращение времени между получением новых *знаний* и созданием *новых технологий*, продуктов, услуг, их выходом на рынок; *стирание дисциплинарных и отраслевых границ* в исследованиях и разработках. Это – увеличение объема научно-технической информации и новых способов работы с ней, появление *новых форм организации, аппаратных и программных инструментов проведения исследований*; рост требований к квалификации исследователей; «*формирование научно-технологической периферии, …являющейся кадровым донором*».

Определены перспективы и приоритеты научно-технологического развития РФ. Среди приоритетов, которые активно отражаются в публикациях нашего журнала:

– «переход к *передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам*, *новым материалам и способам конструирования, создание систем обработки больших объемов данных*, машинного обучения и искусственного интеллекта

– переход *к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения*, в том числе за свет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)

– противодействие техногенным, биогенным, социокультурным угрозам, терроризму и идеологическому экстремизму…» и др.

Важным в Указе является положение о долгосрочной перспективе актуальности исследований в понимании «процессов, происходящих в обществе и природе, *развития природоподобных технологий, человеко-машинных систем*, управления климатом и экосистемами». Эти технологии в течение многих лет освещаются на страницах нашего Вестника.

Значимым представляется выделение таких принципов государственной политики в области научно-технологического развития, как «свобода научного и технического творчества», «открытость: эффективное взаимодействие научных организаций, участников исследований и разработок», обеспечение «*доступа исследовательских групп к национальным и международным информационным ресурсам*», «реализация информационной политики, направленной на развитие технологической культуры», «*переход к современным методам статистического наблюдения*».

Соответствие контента нашего журнала современным требованиям, вытекающим из Стратегии научно-технологического развития РФ, подтверждается наименованием основных его разделов. *Раздел* 1 – Биология сложных систем. Математическая биология и биоинформатика в медико-биологических системах. *Раздел* 2 – Клиника и методы лечения. Функциональная и инструментальная диагностика. Новые лекарственные формы. *Раздел* 3 – Медицинская биофизика и разработка лечебно-диагностической аппаратуры. *Раздел* 4 – Медицинское образование. Координация научных исследований. Экономические и юридические вопросы медицины. *Раздел* 6 – История и философия науки. История медицины. Науковедение. Актуальные вопросы этики науки и биоэтики. Выделены также – дискуссионный раздел, письма в редакцию, обзоры литературы, редакционный портфель.

Осуществляется реализация п. 35 Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации в области международного научно-технического сотрудничества и международной интеграции в области исследований и технологий. В составе редакционного совета журнала работают ученые Литвы, США, Германии, Китая, Польши, Чехии. Публикуются материалы разработок ученых Китая, Польши, Чехии, Германии – на страницах журнала на русском языке и дублируются на языке этих стран, либо на английском.

Редакция журнала считает необходимым ориентировать авторов на соответствие публикаций целям и задачам научно-технологического развития Российской Федерации, принципам, приоритетам, основным направлениям и мерам реализации государственной политики, определенным Стратегией этого развития.

Главный редактор ***А.А. Хадарцев***

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 9–14
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 9–14

Раздел I

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

УДК: 796.01:612 DOI: 12737/25236

ЭФФЕКТ ЕСЬКОВА-ЗИНЧЕНКО В ОЦЕНКЕ ПАРАМЕТРОВ ТЕППИНГА

Т.В. ГАВРИЛЕНКО[*], Е.В. ЯКУНИН[**], Д.В. ГОРБУНОВ[*], Б.Р. ГИМАДИЕВ[*], И.Н САМСОНОВ[*]

[*]БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», пр-т Ленина, 1, г. Сургут, 628400, Россия
[**]Тольяттинский государственный университет, Белорусская ул., 14, Тольятти, Самарская обл., 445020, Россия

Аннотация. Рассматривается эволюция биосистем на примере изменения параметров теппинга и значений энтропии Шеннона одного и того же испытуемого (15 измерений по 15 выборок), находящегося в неизменном гомеостаза организма. Изменения параметров теппинга наблюдаются как у одного и того же испытуемого, так и для группы испытуемых. При этом статистические параметры уникальны для одного и того же человека, то есть получаемые выборки теппинграмм характерны только для конкретного интервала времени Δt. В рамках теории хаоса-самоорганизации и по этой причине всегда рассчитываются квазиаттракторы теппинграм в двумерном или трёхмерном фазовом пространстве состояний. Расчет значений энтропии Шеннона показывает, что статистически выборки энтропии не различаются, а результат матриц парного сравнения выборок энтропии похож на результат матриц парного сравнения выборок от хаотического генератора, т.е. именно равномерное распределение *E*. В работе демонстрируется, что метод расчета энтропии Шеннона *E* может быть использован в оценке параметров гомеостаза в системе регуляции теппинга, но он обладает низкой чувствительностью. Возникает даже проблемы различий между тремором и теппингом в оценке значений энтропии Шеннона *E*.

Ключевые слова: теппинг, энтропия Шеннона, квазиаттрактор.

ESKOV-ZINCHENKO EFFECT IN THE ESTIMATION OF TAPPING PARAMETERS

T.V. GAVRILENKO[*], E.V. YAKUNIN[**], D.V. GORBUNOV[*], B.R. GIMADIEV[*], I.N. SAMSONOV[*]

[*]Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia
[**]Tolyatti State University, Belorusskaya str., 14, Togliatti, Samarsky reg., 445020, Russia

Abstract. The authors have seen the evolution of biological systems on the example of the measurement tapping parameters and the Shannon entropy values of the same test subject(15 measurements on 15 samples) for equel homeostatic state – stable state of human body. The tapping changes the parameters are observed both in the same test subject or a group of test subjects. The statistical parameters are unique, they are specific to a particular time interval Δt. In the framework of the theory of chaos and self-organization and for this reason it is always calculated in the quasi-attractor tappingram two-dimensional or three-dimensional phase space of states. It was calculation of the Shannon entropy values. It shows that statistically the sample entropy does not differ, but the result of the matrix pairwise comparison of samples of entropy is similar to the result of the matrix pairwise comparison of samples from the chaotic generator. In this paper the authors demonstrate that the method of calculating the Shannon entropy E can be used to estimate the parameters of homeostasis in the system of regulation tapping, but it has low sensitivity. There are some problems to differ tremorogramm and tappingramm for one men (for common homeostatisis) in the calculation the Shenon entropy values.

Key words: tremor, Shannon entropy, quasi-attractor.

Введение. В рамках новой *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) сейчас активно исследуется эффект Еськова-Зинченко, в котором доказывается особая хаотическая динамика поведения не только биомеханических систем, но и любых параметров *нервно-мышечной системы* (НМС) человека. Любое движение неповторимо в детерминистском плане, как функция $y=y(t)$ и в стохастическом плане, как функция распределения $f(x)$. Оказалось, что получаемые выборки в одном эксперименте с одним человеком (в неизменном гомеостазе) невозможно произвольно повторить в другом. Построены тысячи матриц парных сравнений выборок для 20-ти тысяч испытуемых и установлено, что для тремора число пар сравнений выборок k из 105 разных пар не превышает 5-6%, а для теппинга – 15-18% [1-5]. Для кардиоинтервалов, электромиограмм, электроэнцефалограмм, электронейрограммы, биохимических показателей крови эти k не превышают 20-25%, т.е. мы имеем эффект Еськова-Зинченко в широком наборе диагностических признаков x_i гомеостаза [5-13,21].

Более того, их *автокорреляционные функции – A(t)* и *спектральные плотности сигналов* (СПС), *амплитудно-частотные характеристики* (АЧХ) – тоже дают значения $k<30\%$. Возникает вопрос: с чем работает биология и медицина последние 100-200 лет? Любая выборка x_i уникальна (она неповторима произвольно) и ее использование – эквивалентно утверждению, что любая точка на кривой Гаусса является модой (медианой, средним). Мы живем в мире иллюзий с позиций новой ТХС. Нет инвариантности мер, автокорреляция не стремится к нулю, константы Ляпунова непрерывно меняют знак. Мы имеем сейчас дело с особым хаосом – это хаос статистических функций распределения. Для таких *систем третьего типа* (СТТ) предложен сейчас аналог принципа Гейзенберга. Для каждой координат x_i всего вектора состояния организма человека $x=x(t)=(x_1,x_2,\ldots,x_m)^T$ в *фазовом пространстве состояний* (ФПС) вводится понятие квазиаттрактора [10-16].

В рамках ТХС высказывается мнение: любой интервал регистрируемых параметров теппинга с позиции эффекта Еськова-Зинченко будет уникален и не повторим. Данное утверждение было как гипотеза впервые представлено Н.А. Берштеином в 1947 г. в его книге «О построении движении». Однако количественно такую динамику в виде «повторение без повторений» он не описывал [3-6]. Иными словами любая *теппинграмма* (ТПГ), фактически, применима для исследования только в конкретный момент времени [1,8-10,13,14], что и составило основу эффекта Еськова-Зинченко. Подобные результаты измерения параметров теппинга наблюдаются у любого испытуемого и тогда статистические параметры будут тоже уникальны, то есть они реальны только в конкретный момент времени Δt_1 [11,12,15-18]. В другой момент времени Δt_2 параметры ТПГ будут другими и стохастические результаты в виде разовой выборки будут применимы для изучения только как уникальные данные. Стохастика не может использоваться для анализа биомеханических процессов в физиологии движений.

На этом основана вся ТХС и по этой причине всегда рассчитываются *квазиаттракторы* (КА) теппинграмм в двумерном (x_1 – координата, $x_2=dx_1/dt$ – скорость движения пальца) или трёхмерном ($x_3=dx_2/dt$ – ускорение перемещения пальца) ФПС. При этом остается открытой проблема соотношения стохастического подхода (в частности, энтропийного) и методов ТХС [15-21]. Определению границ термодинамической и информационной энтропии посвящается настоящее исследование. В рамках ТХС мы изучаем сами выборки ТПГ на интервале $\Delta t_j=5$ сек, их значения энтропии E в условиях многократных повторов измерений [1-3,7-12].

Стохастический и хаотический подход в оценке теппинга. Производилось квантование ТПГ с периодом квантования $\Delta\tau=10$ мсек. Были получены наборы выборок (по $n=15$ выборок в серии) выборки $x_1=x_1(t)$, которые представляли положение пальца с металлической пластиной (2) в пространстве (рис.) по отношению к датчику (1). Регистрация координаты x_i (положение пальца в пространстве) в виде выборок ТПГ x_i позволяла проверить точность стохастического подхода в биомеханике [10-14]. При регистрации ТПГ (рис.) испытуемый, для которого рассчитывались КА по описанной ранее методике [2,3,10-12], произвольно двигал пальцем с металлической пластиной (2) по вертикали с амплитудой $A<5$ мм. Далее, сигнал $x_1(t)$ дифференцировался и получался вектор $x(t)=(x_1,\ x_2)^T$. Вся установка включала в себя токовихревой датчик (1), усилители сигнала, АЦП (3) и ЭВМ

(4), которая кодировала и сохраняла информацию в виде отдельных файлов.

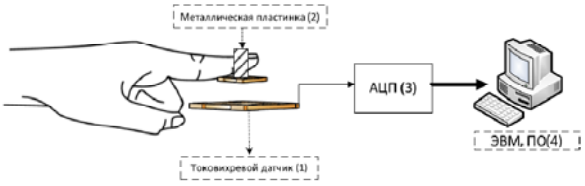

Рис. Схема биоизмерительного комплекса регистрации тремора и теппинга

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок теппинграмм испытуемого ГДВ (число повторов в одной серии опытов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0.05, число совпадений *k*=15)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		**0.19**	**0.24**	**0.40**	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.19		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.24	0.00		**0.75**	0.00	0.00	0.00	**0.52**	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.40	0.00	0.75		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	**0.34**	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	**0.37**	0.00	0.00	**0.17**	0.00	0.03	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	**0.57**	0.00	0.03	**0.85**	**0.16**	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.37	0.00		0.00	0.00	**0.42**	0.00	0.01	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.57	0.00		0.00	0.00	**0.30**	0.04	0.00
11	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.34	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	0.17	0.03	0.42	0.00	0.00		0.00	**0.20**	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.85	0.00	0.30	0.00	0.00		**0.76**	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.16	0.01	0.04	0.00	0.20	0.76		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	

В самом начале исследования рассчитывались матрицы парных сравнений для 15-ти серий исследований по 15 выборок в каждой серии. Типовой пример одной из таких матриц парного сравнения выборок ТПГ одного и того же испытуемого (число повторов *N*=15), полученную с помощью непараметрического критерия Вилкоксона представлен в табл. 1 ниже. В этой матрице число пар выборок ТПГ, которые демонстрируют число совпадений *k*=15, т.е. из всех возможных пар сравнения (всего 105 пар) только 15 пар можно отнести к одной генеральной совокупности. Оставшиеся 90 пар разные и это свидетельствует о статистическом хаосе в ТПГ (невозможно произвольно дважды повторить выборки). Очевидно, что возможность «совпадения» выборок очень невелика, практически все выборки разные и это является особенностью СТТ и количественно представляет эффект Еськова-Зинченко. Отметим, что для теппинга всегда число совпадений несколько выше, чем для тремора [3-5]. Более того при повторных проведениях исследования в виде 15-ти серий по 15 выборок, число совпадений *k* незначительно изменеяется и всегда из всевозможных 105 пар имеем 13-17% совпадений.

Общий статистический и хаотический анализ всех полученных 225 выборок теппинга от одного (каждого) испытуемого позволил рассчитать площади S_j для каждой *j*-ой выборки параметров КА. При анализе этих данных результаты исследования были разбиты на 15 серий испытаний по 15 выборок в каждой серии. В результате проделанных расчетов установлено, что средние значения площадей *S* для КА теппинграмм каждой серии изменяются от 1.99×10^{-5} до 7.57×10^{-5}. Согласно результатам, полученным при парном сравнении каждой серии испытания, число совпадений выборок площадей КА *k*=59, т.е. 46 пар разные, а остальные 59 пар можно отнести к одной генеральной совокупности из всех 15-ти разных выборках. Аналогичным образом рассчитывались объемы V_G КА и парно сравнивались все со всеми. Полученные результаты очень близки к результатам для площадей КА, однако число совпадений при парном сравнении выборок V_G несколько выше, здесь *k*=67. В целом, параметры КА дают более устойчивую картину с позиций стохастики и можно считать по ним реальную характеристику параметров теппинга.

Энтропийный подход в оценке теппинграмм. Использовался один из методов стохастики, широко применяемой в термодинамике и теории информации, в виде расчета значения энтропии Шеннона. Энтропия Шеннона связана с распределением вероятностей амплитуд колебаний движения. Фактически, это мера упорядоченности выборок x_i – компонент *вектора состояния системы* (ВСС) *x(t)* в ФПС. Формальное определение энтропии для независимых случайных событий *x* с *n* возможными состояниями (от 1 до *n*, *p* – функция вероятности) рассчитывается по формуле:

$$E = \sum_{i=1}^{n} p(i) log_2 p(i),$$

где *p* – функция вероятности. Нами также производилось сравнение значений *E* с особенно-

стями функциональных состояний испытуемых.

Эта процедура выполнялась только для одной координаты $x_1(t)$, а вторая координата (скорость) $x_2=dx_1/dt$ входила в вектор $x=(x_1,x_2)^T$. Этот ВСС $x(t)$, который совершал непрерывные хаотические движения в таком двухмерном ФПС, демонстрировал хаотическую динамику своих параметров в пределах КА. Само это движение у нас оценивалось в рамках расчета энтропий E и параметров КА.

Таблица 2

Матрица парных сравнений выборок энтропии Шеннона E (N=15), использовался критерия Вилкоксона (уровень значимости p<0.05, число совпадений k=100)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.95	0.88	0.46	0.89	1.00	0.91	0.51	0.37	0.28	0.11	0.29	0.08	0.55	0.77
2	0.95		0.36	0.40	0.67	0.78	1.00	0.48	0.42	0.50	0.10	0.29	0.13	0.68	0.74
3	0.88	0.36		0.58	0.95	0.64	0.83	0.80	0.72	0.33	0.18	0.45	0.24	0.44	0.95
4	0.46	0.40	0.58		0.62	0.31	0.48	1.00	0.71	0.10	0.36	0.51	0.40	0.24	0.69
5	0.89	0.67	0.95	0.62		0.58	0.68	0.76	0.62	0.24	0.14	0.25	0.31	0.29	1.00
6	1.00	0.78	0.64	0.31	0.58		0.94	0.44	0.40	0.44	0.05	0.25	**0.02**	0.72	0.53
7	0.91	1.00	0.83	0.48	0.68	0.94		0.36	0.21	0.33	**0.02**	0.19	0.12	0.58	0.72
8	0.51	0.48	0.80	1.00	0.76	0.44	0.36		0.78	0.22	0.48	0.81	0.50	0.23	0.68
9	0.37	0.42	0.72	0.71	0.62	0.40	0.21	0.78		0.10	0.58	0.94	0.65	0.35	0.61
10	0.28	0.50	0.33	0.10	0.24	0.44	0.33	0.22	0.10		**0.02**	0.06	**0.02**	0.93	0.22
11	0.11	0.10	0.18	0.36	0.14	0.05	0.02	0.48	0.58	0.02		0.65	0.72	**0.02**	0.10
12	0.29	0.29	0.45	0.51	0.25	0.25	0.19	0.81	0.94	0.06	0.65		0.86	0.08	0.48
13	0.08	0.13	0.24	0.40	0.31	0.02	0.12	0.50	0.65	0.02	0.72	0.86		0.10	0.11
14	0.55	0.68	0.44	0.24	0.29	0.72	0.58	0.23	0.35	0.93	0.02	0.08	0.10		0.24
15	0.77	0.74	0.95	0.69	1.00	0.53	0.72	0.68	0.61	0.22	0.10	0.48	0.11	0.24	

Так же для полученных 225 значений энтропии Шеннона E (разделенных на 15 выборок по 15 значений) строилась матрица парного сравнения всех выборок энтропий (N=15) от одного и того же испытуемого. Результат такого сравнения показал, что число совпадений k=100 (табл. 2). Такое же количество числа совпадений получается и для детерминированого хаоса (выборки, полученные на хаотическом генераторе чисел). Хаотические выборки всегда демонстрируют 97-99% совпадений и имеют равномерное распределение, что соответствует эффекту Еськова-Зинченко [17-21].

Отдельно нами были получены результаты статистической проверки на нормальность распределения ТПГ испытуемых по критерию Шапиро-Уилка, которые демонстрируют не параметрический тип распределения. Поэтому для выявления различий показателей ТПГ испытуемого использовались методы не параметрической статистики. Однако энтропия Шеннона E не дает столь существенных различий для повторов измерения подряд от одного испытуемого (100 совпадений пар из 105 разных) в отличие от параметров КА (67 из 105 разных). Таким образом энтропия E и объемы КА (S и V) могут быть использованы в эффекте Еськова-Зинченко.

Заключение. На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что метод расчета энтропий Шеннона E может быть использован в оценке адаптивных изменений в системе регуляции теппинга. Однако он обладает слабой чувствительностью при изменении состояния испытуемого и с позиций стохастики может быть вообще не чувствительным. В результате построения матрицы парного сравнения для энтропии Шеннона можно сказать, что число совпадений пар выборок энтропии Шеннона в такой матрице такое же, как и для детерминированного хаоса, порядка 97-99% пар совпадений.

В целом, метод расчета матриц парных сравнений выборок ТПГ, их квазиаттракторов и энтропии Шеннона целесообразно использовать для оценки реакции системы регуляции теппинга. Этот метод может уловить незначительные изменения в параметрах гомеостаза, например при изменении психофизиологического статуса испытуемого, что составляет цель наших дальнейших исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта р_урал_а 15-41-00034

Литература

1. Баженова А.Е., Белощенко Д.В., Самсонов И.Н., Снигирев А.С. Оценка треморограмм испытуемого в условиях различных статических нагрузок // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 5–10.

References

Bazhenova AE, Beloshchenko DV, Samsonov IN, Snigirev AS. Otsenka tremorogramm ispytuemogo v usloviyakh razlichnykh staticheskikh nagruzok [Evaluation of the tremorograms of the subject under conditions of various static loads]. Slozhnost'. Razum.

2. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая неустойчивость в динамике поведения сложных гомеостатических систем // Доклады Академии Наук. Математическая физика. 2017. Т. 472, № 6. С. 1–3.

3. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.

4. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Поскина Т.Ю. Эффект Н.А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях // Национальный психологический журнал. 2015. № 4. С. 66–73.

5. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Универсальность понятия «гомеостаз» // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 4 (4). С. 29–33.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Вегетативная нервная система и функциональная асимметрия в геронтологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf (дата обращения: 03.03.2015). DOI: 10.12737/8625

7. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Основы физического (биофизического) понимания жизни // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 58–65.

8. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 168–176.

9. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

10. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Еськов В.В. Понятие эволюции Гленсдорфа-Пригожина и проблема гомеостатического регулирования в психофизиологии // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016. № 1. С. 3–24.

Postneklassika. 2016;2:5-10. Russian.
Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stokhasticheskaya neustoychivost' v dinamike povedeniya slozhnykh gomeostaticheskikh sistem [Stochastic instability in the dynamics of the behavior of the complex homeostatic systems]. Doklady Akademii Nauk. Matematicheskaya fizika. 2017;472(6):1-3. 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, Zinchenko YuP, Filatov MA, Poskina TYu. Effekt N.A. Bernshteyna v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeystviyakh [The effect of NA Bernstein in the evaluation of tremor parameters for different acoustic effects]. Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal. 2015;4:66-73. Russian.
Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA, Es'kov VV. Universal'nost' ponyatiya «gomeostaz» [The universality of the concept of "homeostasis"]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;4(4):29-33. Russian.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Vegetativnaya nervnaya sistema i funktsional'naya asimmetriya v gerontologii (obzor literatury) [The autonomic nervous system and functional asymmetry in gerontology (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Mar 03];1[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf. DOI: 10.12737/8625
Es'kov VM, Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Osnovy fizicheskogo (biofizicheskogo) ponimaniya zhizni [Bases of the physical (biophysical) understanding of the life]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:58-65. Russian.
Ec'kov VM, Ec'kov VV, Gavpilenko TV, Voxmina YuV. Fopmalizatsiya effekta «Povtopenie bez povtopeniya» N.A. Bepnshteyna [Fopmalizatsiya of effect “Povtopenie without povtopeniya” OF N.A. Bepnshteyna]. Biofizika. 2017;62(1):168-76. Russian.
Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.
Zinchenko YuP, Es'kov VM, Es'kov VV. Ponyatie evolyutsii Glensdorfa-Prigozhina i problema gomeostaticheskogo regulirovaniya v psikhofiziologii [Concept of the evolution of Glensdorfa- Prigogine and the problem of homeostatic regulation in psychophysiology]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2016;1:3-24. Russian.

11. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

12. Попов Ю.М., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Горбунова Д.С. Специфика хаоса для систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 87–93.

13. 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., Тутаева 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.

14. Филатова О.Е., Зинченко Ю.П., Еськов В.В., Стрельцова Т.В. Сознательное и бессознательное в организации движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 23–30.

15. Филатова О.Е., Русак С.Н., Майстренко Е.В., Добрынина И.Ю. Возрастная динамика параметров сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 40–49.

16. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Два типа подходов в развитии персонифицированной медицины // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 1. С. 81–88.

17. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

18. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Воронцова З.А. Дискурс и синергетика // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 4–12.

19. Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Джумагалиева Л.Б., Гудкова С.А. Понятие трех глобальных парадигм в науке и социумах. // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. №3. С. 35–45.

20. Es'kov V.M., Filatova O.E. A Compartmental approach in modeling a neuronal network. role of inhibitory and excitatory processes // Биофизика. 1999. Т. 44, № 3. С. 518–525.

Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.

Popov YuM, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV, Gorbunova DS. Spetsifika khaosa dlya sistem tret'ego tipa [Specificity of chaos for systems of the third type]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:87-93. Russian.

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.

Filatova OE, Zinchenko YuP, Es'kov VV, Strel'tsova TV. Soznatel'noe i bessoznatel'noe v organizatsii dvizheniy [Conscious and unconscious in the organization of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:23-30. Russian.

Filatova OE, Rusak SN, Maystrenko EV, Dobrynina IYu. Vozrastnaya dinamika parametrov serdechno-sosudistoy sistemy naseleniya Severa RF [The dynamics of the parameters of the cardiovascular system of the population of the north RF dependent on age]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:40-9. Russian.

Filatova OE, Khadartseva KA, Es'kov VV. Dva tipa podkhodov v razvitii personifitsirovannoy meditsiny [Two types of approaches in the development of personalized medicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;1:81-8. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Vorontsova ZA. Diskurs i sinergetika [Discourse and synergetics]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:4-12. Russian.

Khadartsev AA, Filatova OE, Dzhumagalieva LB, Gudkova SA. Ponyatie trekh global'nykh paradigm v nauke i sotsiumakh. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;3:35-45. Russian.

Es'kov VM, Filatova OE. A Compartmental approach in modeling a neuronal network. role of inhibitory and excitatory processes. Biofizika. 1999;44(3):518-25.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 15–20

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 15–20

УДК: 611.1 DOI: 12737/25237

СТОХАСТИЧЕСКИЙ И ХАОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ШКОЛЬНИКОВ В УСЛОВИЯХ ШИРОТНЫХ ПЕРЕМЕЩЕНИЙ

Л.С. ШАКИРОВА, Д.Ю. ФИЛАТОВА, О.М. ВОРОШИЛОВА, К.Р. КАМАЛТДИНОВА

БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», пр-т Ленина, 1, г. Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Анализировались параметры сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях (с Севера на Юг РФ и обратно). Результат проведенного исследования показал, что 2-х недельный отдых на Юге РФ уменьшает размеры квазиаттрактора вектора состояний организма человека и частично нормализует показатели кардиореспираторной системы учащихся. Объем квазиаттракторов учащихся после возвращения в г. Сургут (4-я точка исследования), по сравнению с 1-ой точкой исследования (до отъезда), уменьшился у мальчиков в 2,3 раза, а у девочек в 4,7 раза. Однако, у девочек реакция более выраженная и стойкая, чем у мальчиков, которые показали в 4-й точке частичный возврат в исходное состояние (до отъезда).

Ключевые слова: хаос, самоорганизация, кардиореспираторная система.

STOCHASTIC AND CHAOTIC ANALYSIS OF PARAMETERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE STUDENTS IN TERMS OF LATITUDINAL DISPLACEMENT

L.S. SHAKIROVA, D.YU. FILATOVA, O.M. VOROSHILOVA, K.R. KAMALTDINOVA

Surgut state University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. The authors analyzed the parameters of the cardiovascular system of schoolchildren with the latitudinal movements (from the North to the South of the Russian Federation and back). The result of the study showed that a 2-week holiday in the South of Russia reduces the size of quasi-attractor of the state vector of the human body and partially normalizes the indices of cardio-respiratory system of students. The volume of quasi-attractor of students after returning to the city Surgut (4th point of the study) was compared with the 1st point of the study (prior to departure), decreased in boys by 2,3 times, and the girls – by 4,7 times. However, the girl's reaction was more pronounced and persistent than the boys who showed in 4-point partial return to its original state (prior to departure).

Key words: chaos, self-organization, cardio-respiratory system.

Введение. В связи с интенсивной миграцией населения в северные регионы активно изучается роль смены климатогеографических и гелиофизических факторов окружающей среды в формировании заболеваемости жителей Севера сердечно-сосудистыми заболеваниями. Смена экологически привычной среды обитания (трансширотные перемещения) предъявляет к адаптационно-приспособительным возможностям организма человека (особенно детского) достаточно высокие требования. Адаптация организма учащихся к действию различных климатоэкологических факторов является важной характеристикой параметров функционального состояния организма. Преимущественное внимание в исследовании адаптационных сдвигов уделяется *сердечно-сосудистой системе* (ССС), обладающей высокой лабильностью к изменяющимся условиям внешней среды [4-7]. Степень активности ССС может зависеть от функционирования организма в целом, его реакций на разного рода воздействия. Наиболее доступным для регистрации параметром, отражающим процессы регуляции ССС, является ритм сердечных сокращений, динамические характеристики которого позволяют оценить выраженность симпатических и парасимпатических сдвигов, при изменении физиологического состояния исследуемого [9-14]. При этом было доказано, что традиционные стохастиче-

ские подходы малоэффективны в оценке ССС организма человека.

Цель исследования – изучение влияния широтных перемещений на процесс изменения динамики функциональных систем организма детей (у нас это состояние ССС). На примере сердечно-сосудистой системы мы изучаем динамику параметров ССС с позиции теории хаоса-самоорганизации.

Объекты и методы исследования. В ходе проведения настоящего исследования использованы результаты мониторингового обследования состояния ССС 55 школьников (25 мальчиков и 30 девочек) г. Сургута. Критерии включения: возраст учащихся 7-14 лет; отсутствие жалоб на состояние здоровья в период проведения обследований. Тестирование выполнялось в 4-х разных временных промежутках: 1-й этап — до отъезда детей в оздоровительный лагерь *Юный Нефтяник* (ЮН), г. Туапсе; 2-й этап — по прилету в ЮН; 3-й этап в конце 2-х недельного отдыха перед вылетом из ЮН; 4-й этап непосредственно по прилету в г. Сургут.

Информацию о состоянии параметров ССС учащихся получали методом пульсоинтервалографии на базе приборно-программного обеспечения пульсоксиметра «ЭЛОКС-01». Снятие показателей осуществляли с помощью пульсоксиметрического датчика, который надевался в виде прищепки на указательный палец. В период регистрации показателей школьники находились в сидячем положении. Рука испытуемого в момент обследования находилась на столе, на уровне сердца. Полученные выборки *кардиоинтервалов* (КИ) были обработаны с помощью программного продукта *«Eg3-f.exe»*, которым снабжен прибор. Данный программный продукт в автоматическом режиме отображает изменение в виде ряда показателей в режиме реального времени с одновременным построением гистограммы распределения длительности КИ. Выбор данного метода был связан с тем, что ритм сердечных сокращений является наиболее доступным для регистрации физиологических параметров состояний нейро-вегетативной системы.

Регистрация параметров сердечно-сосудистой системы обследуемых производилась в шестимерном фазовом пространстве состояний общего *вектора состояния ССС* (ВСС) в виде $x=x(t)=(x_1, x_2, \ldots, x_m)^T$, где $m=6$. Эти координаты x_i состояли из: x_1 – *SIM* – показатель активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), у.е.; x_2 – *PAR* – показатель активности парасимпатического отдела ВНС, у.е.; x_3 – *SSS* – число ударов сердца в минуту; x_4 – *SDNN* – стандартное отклонение измеряемых кардиоинтервалов, мс; x_5 – *INB* – индекс напряжения (по Р.М. Баевскому); x_6 – SpO_2 – уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина).

Полученные результаты первоначально обрабатывались методами математической статистики с помощью программного продукта *Statistica version 6.1.* Статистическая обработка данных производилась до доверительного интервала с вероятностью β=0,95. На основе вычисления критерия Шапиро-Уилка оценивалось распределение признака на соответствие нормальному закону распределения (при критическом уровне значимости равном p>0,05). Однако, не все описываемые параметры подчиняются закону нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики.

При описании асимметричных распределений использовалась медиана, в качестве мер рассеяния – процентили (5-й и 95-й). Для сравнения трёх и более связанных выборок, данные в которых не подчиняются закону нормального распределения, применяется критерий Фридмана (*Friedman Test*). Критерий Фридмана имеет распределение типа хи-квадрат, поэтому он нами записывался следующим образом *«Chi-square»* хи-кв. (N=30, cc=23)=556,3261 при p<0,000. Применение критерия Фридмана показало наличие статистически значимых различий между 4-мя группами. Однако, между какими группами существуют различия, и по каким параметрам – на этот вопрос нам отвечает критерий Вилкоксона. Количество возможных попарных сравнений с помощью непараметрического критерия Вилкоксона было рассчитано по формуле: $n= 0,5N(N - 1)$, где N – количество изучаемых групп.

Одновременно для учёта элементов хаоса в динамике параметров ССС, нами использовались методы теории хаоса-самоорганизации, которые обеспечат расчёт параметров квазиинтервалов (объёмы V и параметр ассиметрии – *General asymmetry*), а также находились матрицы межаттракторных расстояний *Zij* для всех *квазиаттракторов* (КА). Результаты статистической обработки данных показателей ССС

школьников в условиях широтных перемещениях представлены ниже.

Результаты и их обсуждение. Выполненный анализ попарных сравнений интегрально-временных параметров x_i ССС с использованием критерия Вилкоксона продемонстрировал (табл. 1), что статистически значимые различия в группе мальчиков между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами выявлено только по показателю SpO_2 (критерия Вилкоксона составляет p=0,01 и p=0,00 соответственно). Это значит, что резких изменений по остальным показателям ССС и ВНС после приезда на Юг РФ и двухнедельного отдыха по сравнению с 1-м состоянием (до отъезда) не наблюдается. Статистически значимые различия между 1-й и 3-й группами (девочки) выявлены по показателям ПАР, ЧСС, *SDNN*, (критерия Вилкоксона составляет p=0,02, p=0,01 и p=0,03 соответственно). Анализ сравнения параметров в конце отдыха и непосредственно по возвращению в г. Сургут, выявил у группы мальчиков статистически значимые различия показателей ПАР, ЧСС, SpO_2. У девочек статистические различия показали параметры *SIM*, *SSS* при сравнении параметров в конце отдыха и непосредственно по возвращению в г. Сургут, что демонстрирует отсутствие резких изменений до и после широтных перемещений и отдыха в параметрах ССС и ВНС организма школьников. Отсутствуют статистически значимые различия при сравнении параметра СИМ при анализе группы мальчиков (во всех состояниях) и параметра SpO_2 при сравнении девочек (во всех состояниях).

Следующий этап исследований посвящен расчету параметров КА ВСОЧ в шестимерном фазовом пространстве состояний, т.к. изменения данных параметров более существенны, чем результаты статистической обработки первичных данных. В теории хаоса-самоорганизации постулируется: чем больше объём, тем менее стабильна наша система. Значение показателя коэффициента асимметрии *Rx* и общего объёма многомерного параллелепипеда V_G получены в результате обработки статистических данных в программе *Identity 4*. Программа по крайним точкам (вариационным размахом Δx_i) переменных x_i определяет объем параллелепипеда *V* (*General V value*) и автоматически определяет его геометрический центр, так называемый хаотический центр [8-14].

Таблица 1

Уровни значимости *p* для попарных сравнений интегрально-временных параметров x_i ССС мальчиков (*n*=25) и девочек (*n*=30) при широтных перемещениях в четырех связанных выборках с помощью критерия Вилкоксона

Группы сравнения	Уровни значимости *p* для признаков x_i					
мальчики	***SIM***	***PAR***	***SSS***	***SDNN***	***INB***	***SpO2***
1 и 2	0,50	0,37	0,19	0,09	0,07	**0,00**
1 и 3	0,40	0,97	0,85	0,68	0,92	**0,00**
1 и 4	0,08	**0,01**	**0,00**	**0,01**	**0,04**	0,66
2 и 3	1,00	0,79	0,79	0,77	0,65	0,57
2 и 4	0,16	0,06	0,02	0,15	**0,04**	0,07
3 и 4	0,24	**0,03**	**0,04**	0,14	0,13	**0,03**
девочки						
1 и 2	0,47	0,24	0,28	0,07	0,16	0,84
1 и 3	0,10	**0,02**	**0,01**	**0,03**	0,06	0,47
1 и 4	0,87	0,13	0,36	0,29	0,63	0,66
2 и 3	0,26	0,11	0,09	0,20	0,19	**0,03**
2 и 4	0,85	0,79	0,46	0,65	0,69	0,68
3 и 4	**0,02**	0,12	**0,02**	0,11	0,27	0,78

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при попарном сравнении с помощью критерия Вилкоксона

Таблица 2

Результаты расчета параметров квазиаттракторов (у.е.) интегрально-временных параметров ССС (*m*=6) школьников (*n*=55) при широтных перемещениях (из Сургута на Юг РФ)

	Мальчики (*n*=25)		**Девочки (*n*=30)**	
	V_G	R_x	V_G	R_x
1 точка исследования	$7{,}3\times10^8$	29,74	$2{,}70\times10^8$	97,53
2 точка исследования	$1{,}56\times10^8$	29.87	$1{,}47\times10^8$	72,96
3 точка исследования	$0{,}59\times10^8$	22.03	$1{,}18\times10^8$	69,57
4 точка исследования	$3{,}0\times10^8$	35.36	$0{,}57\times10^8$	72,26

Согласно расчётам (табл. 2), после приезда в оздоровительный лагерь ЮН (2-я точка), по сравнению с 1-ой точкой (до приезда в ЮН) объем КА у мальчиков уменьшился в 4,8 раза до V_G=$1{,}56\times10^8$ у.е., а у девочек в 1,8 раза (V_G=$1{,}47\times10^9$ у.е.). После отдыха (3-я точка) объём КА у мальчиков и девочек продолжает снижаться и составляет $0{,}59\times10^8$ у.е. и $1{,}18\times10^9$ у.е. соответственно. После приезда в г. Сургут (4-я точка) объём КА у мальчиков составил V_G=3×10^8 у.е., что 2,3 раза меньше наблюдаемого объёма КА 1-й точки. У девочек объем КА по приезду в г. Сургут (4-я точка) со-

ставил V_G=0,57×10^9 у.е., что 4,7 раза меньше наблюдаемого объема КА 1-й точки. Чем меньше объем, тем более стабильна наша система. Уменьшение объёма КА показывает активизацию регуляторных механизмов параметров ССС, а также говорит о хорошем оздоравливающем эффекте двухнедельного отдыха на параметры организма школьников. В частности, у девочек реакция более выраженная и стойкая, чем у мальчиков, которые показали в 4-й точке частичный возврат в исходное состояние (до отъезда). Между тем, объем КА после приезда домой у мальчиков в 2,3 раза, а у девочек в 4,7 раза меньше наблюдаемого объёма КА в 1-й точки исследования. Характерно, что девочки исходно имеют повышенное значение V_G для КА (табл. 2), но они дают устойчивую картину снижения VG в ходе отдыха и по возвращению в Югру

Показатель *коэффициента асимметрии* (*rX*) практически не различается в 1-й и 2-й точках в группе мальчиков (29,7438 и 29,8703 усл. ед. соответственно) и во 2-й и 4-й точках в группе девочек (72,96 и 72,26 усл. ед. соответственно). В группе мальчиков *rX* сначала уменьшается в 1,3 раза после отдыха в ЮН (3 точка), по сравнению с 1-й и 2-й точками, а затем резко увеличивается в 4-м состоянии и составляет 35.3671 усл. ед, что в 1,2 раз больше показателя *rX* в 1-й точке исследования (29,7438 усл. ед). Чем больше расстояние *rX*, тем больше система отклоняется от состояния равновесия. В группе девочек во 2-м и 3-м состоянии *rX* уменьшается (72,96 и 69,57 усл. ед. соответственно), по сравнению с 1-м состоянием (97,53 усл. ед). Однако, в после прилёта в г. Сургут (4 точка) наблюдается увеличение коэффициента ассиметрии *rX* (72,26 усл. ед), однако данный показатель в 0,7 раз меньше регистрируемого в 1-й точке. Это говорит о том, что организм школьников до начала лечения (1-я точка) и в конце санаторного отдыха (4-я точка) находится в определенном состоянии, которое приближается к стохастическому.

Выводы:

1. Результат анализа параметров сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях, находящихся в условиях санаторного лечения с позиции стохастики, показал, что поведение кардиоинтервалов носит всё-таки хаотический характер. Отсюда следствие – традиционная стохастика в описании кардиоинтервалов имеет низкую эффективность, в сравнение с методами теории хаоса-самоорганизации в виде расчёта параметров квазиаттракторов.

2. Используя метод расчёта параметров КА (V_G) мы показали, что кратковременное отдых на Юге РФ уменьшает размеры КА ВСС и частично нормализует показатели КРС детей. Однако, у девочек реакция более выраженная и стойкая, чем у мальчиков, которые показали в 4-й точке частичный возврат в исходное состояние (до отъезда).

3. Использование запатентованных методик показало, что мы можем определять параметры КА для групп испытуемых и сравнивать их хаотическую динамику во времени в ФПС. Расчёт параметров КА сердечно-сосудистой системы показывает существенное различие по всем диагностическим параметрам, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Живаева Н.В., Тен Р.Б., Алиев Н.Ш. Нейрокомпьютинг в изучении параметров сердечно-сосудистой системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 32–38.

2. Башкатова Ю.В., Карпин В.А., Попов Ю.М., Рассадина Ю.В., Шиляева О.С. Оценка состояния параметров нервно-мышечного кластера в условиях дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-18. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/

References

Bashkatova YuV, Zhivaeva NV, Ten RB, Aliev NSh. Neyrokomp'yuting v izuchenii parametrov serdechno-sosudistoy sistemy [Neyrokompyuting in the study of the parameters of the cardiovascular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:32-8. Russian.
Bashkatova YuV, Karpin VA, Popov YuM, Rassadina YuV, Shilyaeva OS. Otsenka sostoyaniya parametrov nervno-myshechnogo klastera v usloviyakh dozirovannoy fizicheskoy nagruzki [Assessment of parameters state of neuromuscular cluster in the conditions of the dosed physical activity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Apr 30];1[about 6 p.]. Russian. Avail-

4772.pdf (Дата обращения: 30.04.2014). DOI: 10.12737/3860

3. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая неустойчивость в динамике поведения сложных гомеостатических систем // Доклады Академии Наук. Математическая физика. 2017. Т. 472, № 6. С. 1–3.

4. Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю., Клюс Л.Г. Термодинамика в эффекте Еськова – Зинченко при изучении стационарных состояний сложных биомедицинских систем // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 18–25.

5. Газя Г.В., Соколова А.А., Баженова А.Е., Ярмухаметова В.Н. Анализ и синтез параметров вектора состояния вегетативной нервной системы работников нефтегазовой отрасли // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11, № 4. С. 886–892.

6. Горбунов Д.В., Еськов В.В., Гараева Г.Р., Вохмина Ю.В. Теорема Гленсдорфа-Пригожина в описании гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 50–57.

7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Универсальность понятия «гомеостаз» // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 4 (4). С. 29–33.

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.

9. Еськов В.В., Филатов М.А., Вохмина Ю.В., Стрельцова Т.В. Динамика гомеостаза сложных биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 11–18.

10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Основы физического (биофизического) понимания жизни // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 58–65.

11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Хаотический подход в новой интерпретации гомеостаза // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 3. С. 47–51.

12. Еськов В.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Журавлева О.А. Complexity и эмерджентность в представлениях И.Р. Пригожина и третьей парадигмы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3.

able from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4772.pdf. DOI: 10.12737/3860

Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stokhasticheskaya neustoychivost' v dinamike povedeniya slozhnykh gomeostaticheskikh sistem [Stochastic instability in the dynamics of the behavior of the complex homeostatic systems]. Doklady Akademii Nauk. Matematicheskaya fizika. 2017;472(6):1-3. Russian.

Veraksa AN, Filatova DYu, Poskina TYu, Klyus LG. Termodinamika v effekte Es'kova – Zinchenko pri izuchenii statsionarnykh sostoyaniy slozhnykh biomeditsinskikh sistem [Thermodynamics in the effect Of eskova – Zinchenko during the study of the steady states of the complex biomedical systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):18-25. Russian.

Gazya GV, Sokolova AA, Bazhenova AE. Yarmukhametova VN. Analiz i sintez parametrov vektora sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [Analysis and synthesis of the vector parameters of the vegetative nervous system state of workers in the oil and gas industry]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2012;11(4):886-92. Russian.

Gorbunov DV, Es'kov VV, Garaeva GR, Vokhmina YuV. Teorema Glensdorfa-Prigozhina v opisanii gomeostaticheskikh sistem [Glensdorfa- Prigogine theorem in the description of the homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:50-7. Russian.

Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA, Es'kov VV. Universal'nost' ponyatiya «gomeostaz» [The universality of the concept of "homeostasis"]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;4(4):29-33. Russian.

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;1:83-91. Russian.

Es'kov VV, Filatov MA, Vokhmina YuV, Strel'tsova TV. Dinamika gomeostaza slozhnykh biosistem [Dynamics of the homeostasis of the complex biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:11-8. Russian.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Osnovy fizicheskogo (biofizicheskogo) ponimaniya zhizni [Bases of the physical (biophysical) understanding of the life]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:58-65. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatov MA. Khaoticheskiy podkhod v novoy interpretatsii gomeostaza [Chaotic approach in the new interpretation of homeostasis]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2016;2(3):47-51. Russian.

Filatov MA, Filatova DYu, Zhuravleva OA, Es'kov VV. Complexity i emerdzhentnost' v predstavleniyakh I.R. Prigozhina i tret'ey paradigmy [Complexity and emergence in the representations of I.R. Prigogine

С. 59–67.

13. Еськов В.М., Филатова О.Е. Философия и наука в целом на пути нового понимания гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 4. С. 65–73.

14. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 168–176.

15. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А. Матрицы межаттракторных расстояний в оценке показателей вегетативной нервной системы жителей ЮГРЫ // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 5. С. 120–123.

16. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А., Смагина Т.В., Данилов А.Г., Хадарцева К.А. Биоинформационный анализ саногенеза и патогенеза при гирудорефлексотерапии на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 464–467.

17. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

18. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

19. Нифонтова О.Л., Шакирова Л.С., Филатова Д.Ю., Шерстюк Е.С. Анализ параметров спектральной мощности вариабельности сердечного ритма детей югры в условиях санаторного лечения // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 3. С. 36–41.

20. Филатов М.А., Клюс Л.Г., Филатова Д.Ю., Колосова А.И. Идентификация параметров порядка ССС человека в условиях трансширотных перемещений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 4. С. 31–39.

21. Филатова О.Е., Русак С.Н., Майстренко Е.В., Добрынина И.Ю. Возрастная динамика параметров сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 40–49.

and the third paradigm]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:59-67. Russian.
Es'kov VM, Filatova OE. Filosofiya i nauka v tselom na puti novogo ponimaniya gomeostaticheskikh sistem [Philosophy and science as a whole on the road to a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;4:65-73. Russian.
Ec'kov VM, Ec'kov VV, Gavpilenko TV, Voxmina YuV. Fopmalizatsiya effekta «Povtopenie bez povtopeniya» N.A. Bepnshteyna [Fopmalizatsiya of effect "Povtopenie without povtopeniya" OF N.A. Bepnshteyna]. Biofizika. 2017;62(1):168-76. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA. Matritsy mezhattraktornykh rasstoyaniy v otsenke pokazateley vegetativnoy nervnoy sistemy zhiteley YuGRY [Matrices of interatractor distances in the estimation of autonomic nervous system indices of Ugra people]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013;6(5):120-3. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA, Smagina TV, Danilov AG, Khadartseva KA. Bioinformatsionnyy analiz sanogeneza i patogeneza pri girudorefleksoterapii na Severe RF [Bioinformation analysis of sanogenesis and pathogenesis in hirudoreflexotherapy in the North of Russia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):464-7. Russian.
Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.
Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
Nifontova OL, Shakirova LS, Filatova DYu, Shterstyuk ES. Analiz parametrov spektral'noy moshchnosti variabel'nosti serdechnogo ritma detey yugry v usloviyakh sanatornogo lecheniya [Analysis of spectral power parameters of heart rate variability of children of Yugra in conditions of sanatorium treatment]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2016;2(3):36-41. Russian.
Filatov MA, Klyus LG, Filatova DYu, Kolosova AI. Identifikatsiya parametrov poryadka SSS cheloveka v usloviyakh transshirotnykh peremeshcheniy [Identification of the parameters of the human SSS order in the conditions of trans-latitude displacements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;4:31-9. Russian.
Filatova OE, Rusak SN, Maystrenko EV, Dobrynina IYu. Vozrastnaya dinamika parametrov serdechno-sosudistoy sistemy naseleniya Severa RF [The dynamics of the parameters of the cardiovascular system of the population of the north RF dependent on age]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:40-9. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 21–28

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 21–28

УДК: 616-072.8 DOI: 12737/25262

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КВАЗИАТТРАКТОРОВ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ПЕДАГОГОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ФАЗЫ «РЕЗИСТЕНЦИИ» СИНДРОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ

В.И. МАЙСТРЕНКО, Е.В. МАЙСТРЕНКО

БУ ВО «Сургутский государственный университет», проспект Ленина, 1, г. Сургут, 628412, Россия

Аннотация. Выполнен анализ психофизиологических функций человека в фазовых пространствах состояний, позволивший обеспечить не только количественную регистрацию психофизиологических функций, но и позволил оценить состояние, как отдельных функций, так и организма в целом. В исследовании принимали участие учителя общеобразовательных школ г. Лянтора Сургутского района (всего 217 женщин, средний возраст 43,49±1,07, средний педагогический стаж 19,25±1,09). Учителя проходили психологическое тестирование по методике – тест на «Эмоциональное и профессиональное выгорание». Также измерялись показатели вариабельности сердечного ритма с применением пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С2». Использование метода фазовых пространств состояний позволило установить динамику поведения нейровегетативной регуляции функциональных систем организма учителей по показателям вариабельности сердечного ритма и выявить особенности этой динамики при формировании каждого из 4-х симптомов фазы «резистенция». В целом, стохастический подход для описания биосистем не позволяет полностью охарактеризовать поведение сложных систем (в частности, динамику психофизиологических функций человека) из-за непрерывного и хаотичного изменения параметров вектора состояния организма. Необходимо использовать традиционные методы в комплексе с новыми методами теории хаоса-самоорганизации.

Ключевые слова: хаос, стохастика, эмоциональное выгорание, фаза «резистенции».

DYNAMICS PARAMETERS QUASI-ATTRACTORS VECTOR TEACHERS BODY CONDITION DURING THE FORMATION OF "RESISTANCE" PHASE SYMPTOMS OF BURNOUT

E.V. MAYSTRENKO, V.I. MAYSTRENKO

Surgut State university, Lenin av., 1, Surgut, 628412, Russia

Abstract. The analysis of psycho-physiological functions of man in phase spaces of states was performed and provided a quantitative registration and assessment of individual functions condition and organism as a whole. The study involved the teachers of secondary schools in Lyantor city, Surgut region (of 217 women, mean age 43,49±1,07, the average teaching experience 19,25±1,09). The followings psychological tests were proposed for the teachers: the test for "emotional and professional burnout" (Boyko VV), the test for "emotional and professional burnout". Heart rate variability is also measured by the pulse oximeter "elox-01S2". The use of the phase spaces of states allowed to establish the dynamics of autonomic regulation of teachers in terms of HRV functional systems and to identify the characteristics of the dynamics of the behavior of the formation of each of the 4-phase symptoms of "Resistencia". The results reflect the explicit sex differences of older teens reacting mechanisms to stressful situations. In general, a stochastic approach used to describe biosystems doesn't fully characterize the behavior of complex systems (in particular, human psycho-physiological functions dynamics) due to continuous chaotic changing of parameters of the state vector of organism. It is necessary to use traditional methods combined with new methods of the chaos self-organization theory.

Key words: chaos, stochastic, emotional burnout, phase of the "Resistance".

Введение. Использование новых методов *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) для анализа *психофизиологических функций* (ПФФ) человека в *фазовых пространствах состояний* (ФПС) обеспечивает не только их количественную регистрацию, но и позволяет оценивать состоя-

ние, как отдельных признаков, так и организма в целом [1-4,6-11,14-17].

Метод многомерных фазовых пространств в описании психофизиологических показателей человека разработан и описан уже более 20 лет назад, он основан на методе идентификации параметров порядка вектора состояния организма человека $x=x(A)=x(t)=(x_1, x_2, ..., x_m)^T$ в m-мерном ФПС. Этот метод был разработан в НИИ биофизики и медицинской кибернетики при Сургутском государственном университете. Он открывает новые возможности в изучении гомеостатических динамических систем, к которым относится и организм человека [13,19]. В частности, в нашем исследовании в рамках ТХС при использовании разработанного метода проводился анализ динамики психофизиологических параметров учителей при разных состояниях эмоциональной сферы.

Эмоциональное выгорание (ЭВ) у представителей социальных профессий и, в частности, у педагогов продолжает представлять интерес у отечественных и зарубежных ученых. Анализ литературы показал, что исследования в большей своей части направлены на установление выраженности различных симптомов выгорания, их зависимость от вида учебного заведения, статуса работника, стажа работы [3-5,12]. Продолжают исследоваться факторы, влияющие на формирование ЭВ и группы риска, а также разрабатываются мероприятия по профилактике и восстановлению педагогов. Мало исследованным остается вопрос изучения психофизиологических изменений, которые обеспечиваются *нейро-вегетативной регуляцией* (НВР) при развитии ЭВ [15-21].

Цель исследования – установление взаимосвязи ЭВ учителей, проживающих в условиях Югры, с частотными показателями вариабельности сердечного ритма. Использовалась обработка и описание результатов новым методом «Оценки психофизиологических показателей испытуемых методом фазовых пространств». Этот блок исследования связан с изучением показателей функциональных систем организма при разной степени сформированности симптомом фазы «резистенция» ЭВ учителей.

Материалы и методы исследования. Данное исследование проводилось на базе общеобразовательных школ Сургутского района Тюменской области. В обследовании принимали участие учителя (всего 217 женщин, средний возраст 43,49±1,07, средний педагогический стаж 19,25±1,09). Учителя проходили психологическое тестирование по методике В.В. Бойко – тест на «Эмоциональное и профессиональное выгорание» [5]. Также измерялись показатели *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) с применением пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С2». В устройстве используется оптический пальцевой датчик (в виде прищепки), с помощью которого происходила регистрации пульсовой волны с одного из пальцев кисти. Исследование показателей пульсометрии производилось в положении испытуемого сидя, на съем информации отводилось не менее 300 кардиоинтервалов, т.е. измерение производилось в течение 5 минут 10 секунд. Прибор снабжен программным продуктом *«ELOGRAPH»*, который в автоматическом режиме позволяет отображать изменение ряда показателей в режиме реального времени с одновременным построением гистограммы распределения длительности кардиоинтервалов [1,6,17].

Параметры движения вектора состояния ПФФ $x(t)$ определяли как траекторию этого вектора в ФПС с использованием компьютерной программы «Идентификация параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве» («*Identity*»), предназначенной для изучения биосистем с хаотической организацией. Программа в автоматическом режиме рассчитывала и представляла в пространстве *квазиаттрактор* (КА) в виде параллелепипеда. Анализируя его параметры, можно говорить об изменениях (или гомеостазе – неизменности) $x(t)$. При этом для разных кластеров обследуемых определяли объем *квазиаттрактора* (V_x), расстояние между стохастическим и хаотическим центрами КА движения (Z), показатель асимметрии центров (R_x).

Для оценки нейровегетативной регуляции организма по показателям ВСР испытуемых учителей использовались наиболее значимые временные показатели: *SIM* (*активность симпатического отдела вегетативной нервной системы*), *PAR* (*активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы*), *SDNN* (*стандартное отклонение всех кардиоинтервалов*), *IBN* (*индекс напряжения по Баевскому*) и *HR/SSS* (*частота сердечных сокращений*).

Результаты и их обсуждение. Эмоциональное выгорание по методике Бойко В.В. ус-

ловно разделяют на 3-и фазы: фаза «напряжения» (переживание эмоционального напряжения в связи с неудовлетворенностью работой, собой и т.д.; фаза «резистенции» характеризуется сопротивлением и неадекватным реагированием на организационные стороны в работе, контакты с коллегами и т.п.); фаза «истощения» (избегание близких эмоциональных и личностных контактов, ухудшение состояния здоровья и др.). О степени сформированности фаз судят по количественным показателям:

– 36 и менее баллов – фаза в пределах нормы (не сформировалась);

– 37-60 баллов – фаза в стадии формирования;

– 61 и более баллов – сформировавшаяся фаза.

Применение методики В.В. Бойко для установления ЭВ в группе учителей позволило распределить всех обследуемых на группы по степени сформированности у них фаз синдрома ЭВ. По усреднённым результатам в баллах (табл. 1) фазы «напряжения» и «истощения» – не сформированы, а фаза «резистенции» находится в состоянии формирования [5].

Таблица 1

Усре**днённые результаты (в баллах) сформированности 3-х фаз эмоционального выгорания у обследованных учителей**

Фазы синдрома эмоционального выгорания		
Напряжение	Резистенция	Истощение
29,16	50,12	30,08

Таблица 2

Распределение учителей (в % от общего количества испытуемых) по степени сформированности у них каждой фазы эмоционального выгорания (по тесту Бойко В.В.)

Степень сформированности фаз	Фазы синдрома эмоционального выгорания		
	Напряжение	Резистенция	Истощение
В пределах нормы	69%	25%	65,50%
Формирующаяся фаза	23,50%	49,50%	29%
Сформированная фаза	7,50%	25,50%	5,50%

Для наглядности количественного распределения учителей по степени сформированности у них каждой фазы эмоционального выгорания ниже представлена табл. 2.

Если просуммировать количество учителей, которые находятся на стадиях формирования и сформированности фаз «напряжения» (31% учителей), «истощения» (34,5% учителей), и особенно фазы «резистенции» (75% учителей), то получаем вывод, что эмоциональное состояние педагогов нельзя считать благополучным. Особенно это выражено по симптомам фазы «резистенция». В связи с этим более детально исследовались показатели вариабельности сердечного ритма учителей с симптомами именно этой фазы.

Симптомы (с V по VIII), входящие в фазу «резистенция», следующие:

V – Неадекватное эмоциональное реагирование (застревание на отрицательных эмоциях и их демонстрация);

VI – Эмоционально нравственная дезориентация (сниженная ориентация на добропорядочные отношения в коллективе и с партнерами);

VII – Расширение сферы экономии эмоций (избегание или сокращение контактов);

VIII – Редукция профессиональных обязанностей (работа «через силу» и снижение эффективности труда).

Степень выраженности симптома оценивается по сумме баллов, которые колеблются в пределах от 0 до 30 баллов: 9 и менее баллов – не сложившийся симптом; 10-15 баллов – складывающийся симптом; 16 и более – сложившийся симптом.

Анализируя выраженность каждого из 4 симптомов фазы «резистенция» в баллах синдрома ЭВ, обращает внимание то, что все они находятся на стадии формирования. Симптом V – «Неадекватное эмоциональное реагирование» наиболее выражен, является почти сложившимся и в большей степени, чем другие симптомы этой фазы, характеризует изменение состояния эмоциональной сферы испытуемых учителей [20-25].

Это исследование связано с изучением взаимосвязи показателей *функциональных систем организма* (ФСО) при разной степени сформированности симптомом эмоционального выгорания фазы «резистенции» учителей.

При построении моделей в виде квазиаттракторов вектора ПФФ $x(t)$ использовался метод многомерных ФПС. В нашей работе осуще-

ствлялся анализ показателей функциональных систем организма в трехмерном *фазовом пространстве состояний* (*m*=3) по частотным характеристикам вариабельности сердечного ритма (*VLF, LF, HF*). Новый метод позволяет по мере формирования синдрома ЭВ проследить динамику влияния нейровегетативной регуляции на ССС с учетом изменения одновременно всех 3-х частотных характеристик ВСР.

Аналогичным образом строились КА отдельно по каждому симптому фазы «резистенция» для групп учителей с «несформированным», «формирующимся» и «сформированным» симптомом. В табл. 3 представлены основные параметры сравниваемых КА.

При сравнительном анализе показателей R_X и V_G в группах учителей с различной степенью сформированности каждого из 4-х симптомов фазы «резистенция» было обнаружено сходство динамики поведения квазиаттракторов по симптомам «Неадекватное эмоциональное реагирование» (V симптом) и «Эмоционально-нравственная дезориентация» (VI симптом). Считаем, что эти два симптома в большей степени, чем VII и VIII симптомы, отражают состояние эмоциональной сферы учителей и общее психоэмоциональное напряжение.

Таблица 3

Параметры квазиаттракторов вектора состояния организма учителей в 3-х мерном фазовом пространстве по частотным характеристикам вариабельности сердечного ритма (*VLF, LF, HF*) в зависимости от степени сформированности симптомов фазы «резистенция» синдрома эмоционального выгорания

Показатели квазиаттрактора	Степень сформированности симптомов фазы резистенция	Симптомы фазы «резистенция»			
		Неадекватное эмоциональное реагирование *N*=24	Эмоционально-нравственная дезориентация *N*=52	Расширение сферы экономии эмоций *N*=47	Редукция профессиональных обязанностей *N*=67
R_X	Не сформирована	$1{,}93\times10^3$	$6{,}10\times10^3$	$8{,}39\times10^3$	$8{,}89\times10^3$
	Формирующаяся	$2{,}16\times10^3$	$7{,}62\times10^3$	$25{,}61\times10^3$	$11{,}03\times10^3$
	Сформирована	$7{,}38\times10^3$	$10{,}09\times10^3$	$9{,}58\times10^3$	$5{,}41\times10^3$
V_G	Не сформирована	$1{,}47\times10^{11}$	$13{,}35\times10^{11}$	$19{,}37\times\times10^{11}$	$25{,}66\times10^{11}$
	Формирующаяся	$3{,}56\times10^{11}$	$16{,}32\times10^{11}$	$401{,}86\times\times10^{11}$	$49{,}17\times10^{11}$
	Сформирована	$32{,}34\times10^{11}$	$46{,}62\times10^{11}$	$48{,}73\times10^{11}$	$9{,}31\times10^{11}$
R_{12}		142,65%	22,32%	1973,64%	91,63%
R_{13}		2 098,61 %	249,32%	151,46%	-63,72%
R_{23}		806,07%	185,87%	87,87%	-81,07
Z_{12}		2 015,47	216,29	703,11	577,66
Z_{13}		3 033,79	758,14	1 945,95	773,77
Z_{23}		1 186,53	889,04	1 634,16	428,73

Примечание: R_X – расстояние между геометрическим и статистическим центром квазиаттрактора, V_G – объем многомерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор вектора состояния организма всех учителей, R_{12}, R_{23} и R_{13} – показатели степени изменения объемов квазиаттракторов, Z_{12}, Z_{23} и Z_{13} – расстояние между геометрическими центрами сравниваемых квазиаттракторов (индекс 1– симптом «не сформирован», 2 – «формируется», 3 – «сформирован»)

По мере формирования симптомов наблюдаем увеличение расстояний между геометрическим и стохастическим центром КА (R_X : с 1,93×103 до 2,16×103 и далее до 7,38×103 у.е. по V симптому, с 6,10×103 до 7,62×103 и далее до 10,09×103 у.е. по VI симптому), а также увеличение объемов КА (например, VG увеличивается по V симптому с $1{,}47\times10^{11}$ до $3{,}56\times10^{11}$ и далее до $32{,}34\times10^{11}$ у.е.). Увеличение расстояний между геометрическим и стохастическим центром в 3-мерном ФПС характеризует увеличение меры хаотичности ВСО по частотным характеристикам. Возрастание меры хаотичности связано с выходом системы из относительно равновесного состояния, причем эта хаотичность продолжает расти и в стадии «формирования» V и VI симптомов, и в стадии «сформированности».

Таким образом, организм продолжает находиться в дезинтегрированном состоянии, что

КА в 3-х мерном ФПС были построены для всех исследуемых групп учителей с помощью программы для ЭВМ «Идентификация параметров порядка (наиболее значимых диагностических признаков) методом расчета матриц расстояния».

Величины объемов КА формируются из показателей ВСР учителей, разделенных по группам в соответствие с показателями степени сформированности («не сформирован», «формирующийся», «сформирован») фазы «резистенция» синдрома ЭВ учителей (по тесту «Эмоциональное и профессиональное выгорание».

может способствовать развитию психосоматических изменений с изменениями по этим симптомами. Увеличивающиеся объемы КА (V_G) по мере формирования V и VI симптомов ЭВ также подтверждают этот вывод. Величины R_{12}, R_{23} и R_{13} отображают степень изменения объемов КА, что в группе обследованных учителей согласуется с выше описанными величинами R_X. Например, при сравнении КА трех степеней сформированности симптома «Неадекватное эмоциональное реагирование» (V) было обнаружено, что происходит увеличение объема КА в группе учителей от «несформированного» симптома к «формирующемуся» на 142,65 % (R_{12}), а от стадии «несформированного» до «сформированного» симптома – увеличение на 2 098,61 % (R_{13}).

Параметры КА в группе учителей с симптомами «Расширение сферы экономии эмоций» (VII) и «Редукция профессиональных обязанностей» (VIII) ведут себя иначе. В состоянии «несформированности» этих симптомов показатели R_X и V_G рассматриваем как исходные (в состоянии стабильности и равновесия). Далее значительно увеличиваются R_X и V_G в группах с «формирующимися» VII симптомом (R_X с 8,39×103до 25,61×103) и VIII симптомом (R_X: с 8,89×103 до 11,03×103). Возрастает мера хаотичности системы, осуществляется «поиск» нового равновесного состояния при изменившихся условиях, которыми является развитие синдрома ЭВ в ответ на воздействие внешних факторов и меняющееся внутреннее состояние педагогов. Состояние нестабильное, организм каждого работника реагирует собственным образом, включая свои адаптационные механизмы, при этом значительно возрастают и объемы КА. Однако, в стадии «сформированности» симптомов (VII и VIII) обнаружили обратное уменьшение как расстояния между геометрическим и статистическим центром (R_X), так и объема многомерного параллелепипеда, ограничивающего *квазиаттрактор* (V_G). Предполагаем, что такое уменьшение связано с тем, что по таким симптомам как «Расширение сферы экономии эмоций» (VII) и «Редукция профессиональных обязанностей» (VIII) нейровегетативная регуляция и сердечно-сосудистая система возвращаются к сбалансированному состоянию при новом психоэмоциональном статусе. Возможно, этот процесс сопровождается задействованием разных компенсаторных и защитных механизмов, направленных, в том числе, и на снижение ориентации на добропорядочные отношения в коллективе и с учениками, пренебрежительное отношение к своим профессиональным обязанностям, хотя остается открытым вопрос о том, насколько это является экологичным для личности педагога [11-15, 18-25].

Заключение. Использование метода фазовых пространств состояний позволило установить динамику поведения нейровегетативной регуляции функциональных систем организма учителей по показателям ВСР и выявить особенности этой динамики при формировании каждого из 4-х симптомов фазы «резистенция». Применение метода моделирования в многомерных фазовых пространствах состояний в психофизиологических исследованиях позволило получить результаты, которые согласуются с результатами дискриминантного анализа об установленной взаимосвязи между формированием V (Неадекватное эмоциональное реагирование) и VI (Эмоционально нравственная дезориентация) симптомов эмоционального выгорания и изменениями показателей вариабельности сердечного ритма, а это подтверждает возможность использования этого метода для анализа динамики психоэмоционального состояния человека.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Добрынина И.Ю., Горленко Н.П., Ельников А.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Стохастическая и хаотическая оценка состояния параметров сердечнососудистой системы испытуемых в условиях дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 4. С. 24–29.

References

Bashkatova YuV, Dobrynina IYu, Gorlenko NP, El'nikov AV, Khadartseva KA, Fudin NA. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka sostoyaniya parametrov serdechnososudistoy sistemy ispytuemykh v usloviyakh dozirovannoy fizicheskoy nagruzki [Stochastic and chaotic estimation of the state of the parameters of the cardiovascular system of subjects under the conditions of the dosed physical load]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.

2. Башкатова Ю.В., Живаева Н.В., Тен Р.Б., Алиев Н.Ш. Нейрокомпьютинг в изучении параметров сердечно-сосудистой системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 32–38.

Bashkatova YuV, Zhivaeva NV, Ten RB, Aliev NSh. Neyrokomp'yuting v izuchenii parametrov serdechno-sosudistoy sistemy [Neyrokompyuting in the study of the parameters of the cardiovascular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:32-8. Russian.

3. Баженова А.Е., Щипицин К.П., Пахомов А.А., Семерез О.Б. Стохастическая и хаотическая оценка треморограмм испытуемого в условиях нагрузки // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 1. С. 11–17.

Bazhenova AE, Shchipitsin KP, Pakhomov AA, Semerez OB. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka tremorogramm ispytuemogo v usloviyakh nagruzki [Stochastic and chaotic evaluation of the tremorogram of the subject under conditions of stress]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:11-7. Russian.

4. Баженова А.Е., Белощенко Д.В., Самсонов И.Н., Снигирев А.С. Оценка треморограмм испытуемого в условиях различных статических нагрузок // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 5–10.

Bazhenova AE, Beloshchenko DV, Samsonov IN, Snigirev AS. Otsenka tremorogramm ispytuemogo v usloviyakh razlichnykh staticheskikh nagruzok [Evaluation of the tremorograms of the subject under conditions of various static loads]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:5-10. Russian.

5. Бойко В.В. Энергия эмоций. СПб.: Питер, 2004. 474 с.

Boyko VV. Energiya emotsiy [Energy of emotions]. SPb.: Piter; 2004. Russian.

6. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая неустойчивость в динамике поведения сложных гомеостатических систем // Доклады Академии Наук. Математическая физика. 2017. Т. 472, № 6. С. 1–3.

Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stokhasticheskaya neustoychivost' v dinamike povedeniya slozhnykh gomeostaticheskikh sistem [Stochastic instability in the dynamics of the behavior of the complex homeostatic systems]. Doklady Akademii Nauk. Matematicheskaya fizika. 2017;472(6):1-3. Russian.

7. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.

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.

8. Еськов В.М., Зимин М.И., Даниелян В.В., Гудкова С.А., Джумагалиева Л.Б. Философия и науки о жизни. детерминизм, стохастика и хаос (самоорганизация) в описании жизни // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 25–38.

Es'kov VM, Zimin MI, Danielyan VV, Gudkova SA, Dzhumagalieva LB. Filosofiya i nauki o zhizni. determinizm, stokhastika i khaos (samoorganizatsiya) v opisanii zhizni [Philosophy and life sciences. Determinism, stochastics and chaos (self-organization) in the description of life]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:25-38. Russian.

9. Еськов В.М., Попов Ю.М., Вохмина Ю.В. Синергетика – завершающая стадия развития общей теории систем (ОТС) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 29–41.

Es'kov VM, Popov YuM, Vokhmina YuV. Sinergetika – zavershayushchaya stadiya razvitiya obshchey teorii sistem (OTS) [Synergetics is – the completing stage of the development of the general theory of systems (Oates)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:29-41. Russian.

10. Еськов В.М. Физика и теория хаоса-самоорганизации в изучении живого и эволюции разумной жизни // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 77–95.

Es'kov VM. Fizika i teoriya khaosa-samoorganizatsii v izuchenii zhivogo i evolyutsii razumnoy zhizni [Physics and theory of chaos-self-organization in the study of living and evolution of intelligent life]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:77-95. Russian.

11. Еськов В.М. Насколько близко И.Р. Пригожин, H. Haken и С.П. Курдюмов подошли к пониманию неизбежности ТХС? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 3. С. 39–46.

Es'kov VM. Naskol'ko blizko I.R. Prigozhin, N. Naken i S.P. Kurdyumov podoshli k ponimaniyu neizbezhnosti TKhS? [How close IR Prigogine, N. Naken and SP Kurdyumov come to an understanding of the inevitability of TLC?]. Slozhnost'. Razum.

12. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Нестационарная стационарность систем третьего типа и философия нестабильности // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 2. С. 65–74.

13. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. К проблеме самоорганизации в биологии и психологии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 174–181.

14. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю. Сложные системы в психофизиологии представляют эффект «повторение без повторений» Н. А. Бернштейна // Российский психологический журнал. 2016. Т.13, №2. С. 205–224.

15. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 168–176.

16. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Еськов В.В., Насирова А.Р., Чантурия С.М. Методы многомерных фазовых пространств в диагностике эффективности гирудотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 419–420.

17. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А., Смагина Т.В., Данилов А.Г., Хадарцева К.А. Биоинформационный анализ саногенеза и патогенеза при гирудорефлексотерапии на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 464–467.

18. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А. Матрицы межаттракторных расстояний в оценке показателей вегетативной нервной системы жителей ЮГРЫ // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 5. С. 120–123.

19. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

20. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

21. Майстренко Е.В., Майстренко В.И. Взаимосвязь степени выраженности симптомов эмоциональ-

Postneklassika. 2014;3:39-46. Russian.
Gavrilenko TV, Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YuV. Nestatsionarnaya statsionarnost' sistem tret'ego tipa i filosofiya nestabil'nosti [Transient third type stationary systems and a philosophy of instability]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;2:65-74. Russian.
Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. K probleme samoorganizatsii v biologii i psikhologii [To problem of self-organizing in biology and psychology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):174-81. Russian.
Es'kov VM, Zinchenko YuP, Veraksa AN, Filatova DYu. Slozhnye sistemy v psikhofiziologii predstavlyayut effekt «povtorenie bez povtore-niy» N. A. Bernshteyna [Complex systems in psychophysiology represent the effect of "repetition without repetition" of NA Bernshtein]. Rossiyskiy psikhologicheskiy zhurnal. 2016;13(2):205-24. Russian.
Ec'kov VM, Ec'kov VV, Gavpilenko TV, Voxmina YuV. Fopmalizatsiya effekta «Povtopenie bez povtopeniya» N.A. Bepnshteyna [Fopmalizatsiya of effect "Povtopenie without povtopeniya" OF N.A. Bepnshteyna]. Biofizika. 2017;62(1):168-76. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Es'kov VV, Nasirova AR, Chanturiya SM. Metody mnogomernykh fazovykh prostranstv v diagnostike effektivnosti girudoterapii [Methods of multidimensional phase spaces in the diagnosis of hirudotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):419-20. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA, Smagina TV, Danilov AG, Khadartseva KA. Bioinformatsionnyy analiz sanogeneza i patogeneza pri girudorefleksoterapii na Severe RF [Bioinformation analysis of sanogenesis and pathogenesis in hirudoreflexotherapy in the North of Russia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):464-7. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA. Matritsy mezhattraktornykh rasstoyaniy v otsenke pokazateley vegetativnoy nervnoy sistemy zhiteley YuGRY [Matrices of interatractor distances in the estimation of autonomic nervous system indices of Ugra people]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013;6(5):120-3. Russian.
Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.
Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
Maystrenko EV, Maystrenko VI. Vzaimosvyaz' stepeni vyrazhennosti simptomov emotsional'nogo vygora-

ного выгорания и доминантности полушарий мозга у педагогов Югры // Вестник Томского государственного университета. 2013. № 375. С. 153–157.

22. 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., Тутаева 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.

23. 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.

24. Филатова О.Е., Зинченко Ю.П., Еськов В.В., Стрельцова Т.В. Сознательное и бессознательное в организации движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 23–30.

25. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

niya i dominantnosti polushariy mozga u pedagogov Yugry [Relationship between the severity of symptoms of emotional burnout and the dominance of the cerebral hemispheres in teachers of Yugra]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013;375:153-7. Russian.

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.

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.

Filatova OE, Zinchenko YuP, Es'kov VV, Strel'tsova TV. Soznatel'noe i bessoznatel'noe v organizatsii dvizheniy [Conscious and unconscious in the organization of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:23-30. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 29–35

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 29–35

УДК: 796.01:612 DOI: 12737/25261

ЭФФЕКТ ЕСЬКОВА-ЗИНЧЕНКО В ОРГАНИЗАЦИИ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА В РЕЖИМЕ ПОВТОРЕНИЯ

Д.В. БЕЛОЩЕНКО, А.Е. БАЖЕНОВА, К.П. ЩИПИЦИН, Ю.Ю. КОРОЛЕВ

БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» нашла подтверждение в эффекте Еськова-Зинченко. В этом случае мы не можем вольно регистрировать подряд одинаковые выборки (и их статистические функции) любого параметра x_i описывающего гомеостаз. Хаотические вариации статистических функций захватывают не только сами выборки, но и их амплитудно-частотные характеристики, автокорреляций и другие характеристики. В рамках теории хаоса-самоорганизации демонстрируется возможность расчета параметров хаотической динамики постурального тремора. Показано, что стохастический подход, расчет функций распределения при многократных повторах измерений треморограмм у одного испытуемого демонстрирует все-таки хаотическую динамику самих функций распределения *f(x)* выборок треморограмм. Иными словами, 15 измерений по 5 секунд треморограмм показывают невозможность совпадения *f(x)* при попарном сравнении (105 пар) треморограмм. Функции *f(x)* без какого-либо воздействия на человека могут демонстрировать совпадения (для пар треморограмм) не более 2-5% от общего числа. В целом, биомеханика должна сейчас выходить из области стохастики и переходить в теорию хаоса-самоорганизации.

Ключевые слова: тремор, хаос-самоорганизация, критерий Вилкоксона.

ESKOV-ZINCHENKO EFFECT: HUMAN INVOLUNTARY MOVEMENTS ORGANIZATION DURING REPETITIONS

D.V. BELOSHCHENKO, A.E. BAZHENOVA, K.P. SHCHIPITSIN, YU.YU. KOROLEV

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

Abstract. N.A. Bernstein hypothesis concerning "repetition without repetition" found confirmation of Eskov-Zinchenko effect. In this case, the authors cann't arbitrary record the same samples in a row (and statistical functions) of each parameter x_i which describe homeostasis. The chaotic variations of statistical functions manifest not only in samples but in their amplitude-frequency characteristics, autocorrelations *A(t)* and other characteristics. According to theory of chaos and self-organization, the calculation of chaotic dynamics of postural tremor parameters is presented. The authors have shown that stochastic approach, calculation of distribution function for reiterations of measurements, tremorograms in one subject exhibits chaotic dynamics of these functions *f(x)*. Otherwise 15 measurements by 5 seconds tremerograms show impossibility of coincidence *f(x)* at pairwise comparison (105 pairs) of tremerograms. Functions *f(x)* can coincide (for pairs of tremorograms) less than 2-5% from the general number without effect on a person. Generally speaking, biomechanics should now exit from the field of stochastic and shift towards to the theory of chaos-self-organization.

Key words: tremor, chaos and self-organization, the Wilcoxon test.

Введение. На сегодняшний день накоплен большой экспериментальный материал об изменении отдельных физиологических параметров при мышечной деятельности человека. Н.А. Бернштейн, который впервые открыл системные закономерности микродвижений и биомеханических движений в целом, выдвигал утверждение о целостной структуре в организации деятельности *нервно-мышечной системы* (НМС) человека и призывал к разработке системно-структурного подхода в изучении строения и функций различных систем движений. С позиций нового эффекта Еськова-Зинченко сейчас демонстрируется необходимость по-новому рассматривать и прогнозировать на индивидуальном и популяционном

уровнях состояние НМС организма человека с учетом особого хаоса ее параметров [1-6]. Основа этого эффекта – доказательство отсутствия статистической устойчивости параметров *тремограмм* (ТМГ), *теппинграмм* (ТПГ) и *электромиограмм* (ЭМГ). В получаемых подряд выборках ТМГ, ТПГ и ЭМГ у одного человека (в одном гомеостазе) мы не можем наблюдать повторение их статистических функций распределения *f(x)* [7-16].

В настоящей работе изучались признаки статистических различий выборок параметров ТМГ путем проверки выборок на статистическое совпадение. Использовались методы, которые позволяли обнаруживать изменения (или сходство) получаемых выборок ТМГ, когда отсутствует статистическая устойчивость выборки даже у одного испытуемого [4,16,19-23].

Объекты и методы исследования. Объектом для наблюдения являлись испытуемые (молодые девушки), проживающих на Севере РФ более 23 лет в режиме многократных повторений. Регистрация ТМГ проводилась по стандартной методике: сидя в комфортном положении испытуемой необходимо было удерживать указательный палец кисти верхней правой конечности в статическом положении над токовихревым датчиком на определенном расстоянии [2-5].

Информация о состоянии параметров непроизвольных микродвижений конечностей была поучена на базе прибора «Тремограф», который обеспечивает регистрацию кинематограмм (движения пальцев руки в заданном режиме). В основе работы устройства лежат токовихревые датчики с блоками усилителей, фильтров, которые подключаются к блоку 16-ти канального аналого-цифрового преобразователя и позволяют прецизионно (до 0,01 мм) определять координату $x=x(t)$ положения конечности с пластинкой в пространстве по отношению к регистратору (токовихревому датчику) [1-5]. Регистрация сигналов смещения конечности $x_1=x_1(t)$ и их обработка (получение производной от x_1, т.е. $x_2=dx_1/dt$) осуществлялась с помощью программных продуктов на базе ЭВМ с использованием *быстрого преобразования Фурье* (БПФ) и *Wavelett* анализа (Моррета) для представления непериодических сигналов в виде непрерывной функции $x=x(t)$ [7-13].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета *«Statistica 6.1»*. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики. Были составлены матрицы парных сравнений выборок параметров ТМГ для 15-ти серий повторов по 15 выборок в каждой серии эксперимента. Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок *k*, получаемых параметров тремограмм у испытуемой. Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft Excel* [1-6].

Таблица 1

Результаты статистической проверки на соответствие закону нормального распределения (по критерию Шапиро-Уилка) параметров координат $x_i=x_i(t)$ тремограмм у испытуемой БДВ при повторных экспериментах

Среднее для 225 выборок	*N*	$X_{ср}$	$W_{ср}$	$P_{ср}$	Процентили % $_{ср}$		
					50, *Me*	5, %	95, %
	500	0,955	0,918	**0,001**	0,955	0,934	0,976

Примечание: *W* – критерий Шапиро-Уилка (*Shapiro-Wilk*) для проверки типа распределения признака; *p* – достигнутый уровень значимости, полученный в результате проверки типа распределения по критерию Шапиро-Уилка (критическим уровнем значимости принят $p<0,05$). $X_{ср}$ – средние арифметические значения; *Me* – медиана (5%; 95%) для описания асимметричных распределений использована медиана, а в качестве мер рассеяния процентили (5 и 95-й).

Результаты и их обсуждение. Изначально был выполнен статистический анализ динамики параметров ТМГ (для 15-ти серий повторов выборок ТМГ, по 15 выборок в каждой серии эксперимента в координатах $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику) у испытуемой БДВ. С помощью анализатора сигналов в каждой выборке ТМГ (5 сек. регистрации) были получены 500 значений координат $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику для всех 15-ти серий эксперимента (всего 225 выборок). Таким образом для одного испытуемого было получено 15 выборок ТМГ с более чем 500 точек ТМГ в каждой выборке из всех 15-ти выборок (всего значений 112500 ТМГ) [14-18]. Далее производился их анализ с помощью различных методов. В табл. 1 пред-

ставлены результаты статистической обработки параметров координат треморограмм у испытуемой БДВ (все 225 выборки) на предмет проверки соответствия нормального закона распределения. Так как данные параметров ТМГ распределены не нормально (***P*=0,001**), то в дальнейшем результаты представлялись медианами и процентилями (5 и 95-й).

Для проверки эффекта Еськова-Зинченко были рассчитаны матрицы парных сравнений выборок для всех 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента в координатах $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику (всего 225 пар сравнения, из которых независимых 105). Результаты попарного сравнения средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у испытуемой БДВ с помощью непараметрический критерий Вилкоксона представлены в табл. 2. Отсюда следует, что число *K* пар выборок ТМГ, которые следует отнести к одной генеральной совокупности, в табл. 2 невелико (*K*=3), что доказывает их статистическую неустойчивость [4-10].

Таблица 2

Уровни значимости для попарных сравнений 15-ти выборок параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у испытуемой БДВ при повторных экспериментах (*k*=3), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*)

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	***0.27***	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	0.00	0.00		0.00	0.00	***0.54***	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	***0.17***	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	***0.27***	0.00	***0.54***	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	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	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
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	***0.17***	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	0.00	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	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Примечание: *p* – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят *p*<0,05)

Характерно, что все статистические функции распределения *f(x)* выборок ТМГ показывают общую неустойчивость (для подряд регистрируемых повторений). Имеются (в табл. 2.) только три поддиагональных элемента с *p*>0,05. Это означает, что из 105 разных пар сравнения ТМГ только у трех пар (подряд) возможно совпадение выборок ТМГ, однако встречается такое значение *k*=3 (*Z*-число одинаковых *K* в матрицах) (рис.) из всех 15 серий повторов эксперимента – 6 раз (табл. 3).

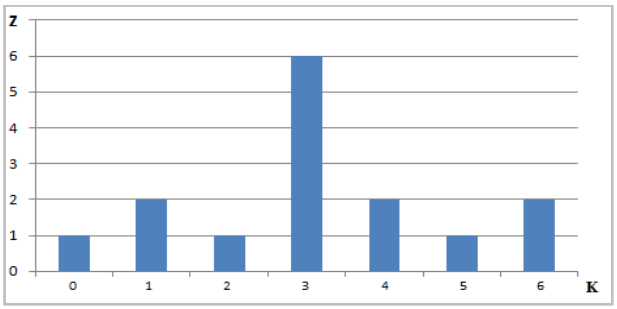

Рис. Гистограмма распределения *Z* общего числа пар совпадений выборок *K* для каждого числа *K* из 15-ти серий измерений параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у испытуемой БДВ (по 15 выборок ТМГ в каждой из 15-ти серий), где *Z*-число одинаковых *K* в матрицах

Таблица 3

Число пар совпадений выборок (*K*) для всех 15-ти матриц парного сравнения параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у испытуемой БДВ при повторных экспериментах

N серии	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	X_c p K	***max K***	***min K***
K в серии	**3**	0	**3**	**3**	1	6	**3**	4	4	2	6	**3**	5	**3**	1	3	6	0

В табл. 3 представлена общая закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок *k*, получаемых параметров ТМГ для всех (225 выборок всего) 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента в координатах $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику у испытуемой БДВ. В целом, попарное сравнение одинаковых отрезков треморограмм при 15-ти повторах измерения тремора (каждый интервал – 5 сек) демонстрирует практически отсутствие возможностей отнесения этих пар к одной генеральной

совокупности (*k* варьирует в пределах от *k*=0 до *k*=6 пар совпадений на 210 пар сравнения) (рис.). Это позволяет сделать вывод о том, что все эти распределения ненормальные (за редким исключением) и все эти выборки (отрезки ТМГ) являются результатами управления биомеханической системой с помощью некоторого хаотического регулятора [16-25].

Общая тенденция изменения значений *k* и *Z* (общего числа пар совпадений выборок *K* для каждого числа *K*) из 15-ти серий измерений параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у испытуемой БДВ (по 15 выборок ТМГ в каждой из 15-ти серий) представлена на рис. 1. Здесь *k* – это число пар выборок, которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности, если их регистрировать подряд. Отсюда следует, что число *K* пар выборок ТМГ – невелико. Иными словами, 15 измерений по 5 секунд тремограмм показывает невозможность совпадения *f(x)* при попарном сравнении (105 пар) тремограмм. Функции *f(x)* без какого-либо воздействия на человека могут демонстрировать совпадения (для пар ТМГ) не более 2-5% от общего числа [11-17].

Заключение. Тремор является характерным примером хаотической динамики поведения параметров нервно-мыщечной системы человека, как сложной биосистемы *complexity.* Параметры тремора ($x_1(t)$, $x_2(t)=dx_1dt$, и $x_3(t)=dx_2dt$), демонстрируют неповторимую динамику, которую невозможно изучать в рамках традиционной науки, т.е. детерминизма или стохастики. Функции распределения *f(x)* непрерывно изменяются, а значит и любые статистические характеристики имеют ежесекундный (для тремора) характер изменения (хаотического). Это представляет эффект Еськова-Зинченко в аспекте изучения ТМГ [5-9], но сейчас этот эффект распространяется и на другие параметры гомеостаза (и при патологии) [13-15,17,18,22-25].

Литература

1. Баженова А.Е., Щипицин К.П., Пахомов А.А., Семерез О.Б. Стохастическая и хаотическая оценка тремограмм испытуемого в условиях нагрузки // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 1. С. 11–17.

2. Баженова А.Е., Белощенко Д.В., Самсонов И.Н., Снигирев А.С. Оценка тремограмм испытуемого в условиях различных статических нагрузок // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 5–10.

3. Балтикова А.А., Баженова А.Е., Башкатова Ю.В., Карпин В.А., Горленко Н.П. Многомерная хаотическая динамика тремора в оценке реакции нервно-мышечной системы человека на физическую нагрузку // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 1-6. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4341.pdf (Дата обращения: 15.04.2013)

4. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая неустойчивость в динамике поведения сложных гомеостатических систем // Доклады Академии Наук. Математическая физика. 2017. Т. 472, № 6. С. 1–3.

References

Bazhenova AE, Shchipitsin KP, Pakhomov AA, Semerez OB. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka tremorogramm ispytuemogo v usloviyakh nagruzki [Stochastic and chaotic evaluation of the tremorogram of the subject under conditions of stress]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:11-7. Russian.

Bazhenova AE, Beloshchenko DV, Samsonov IN, Snigirev AS. Otsenka tremorogramm ispytuemogo v usloviyakh razlichnykh staticheskikh nagruzok [Evaluation of the tremorograms of the subject under conditions of various static loads]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:5-10. Russian.

Baltikova AA, Bazhenova AE, Bashkatova YuV, Karpin VA, Gorlenko NP. Mnogomernaya khaoticheskaya dinamika tremora v otsenke reaktsii nervno-myshechnoy sistemy cheloveka na fizicheskuyu nagruzku [Multidimensional chaotic dynamics of the tremor in the assessment of reaction of neuromuscular system of the person on physical activity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Apr 15];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4341.pdf.

Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stokhasticheskaya neustoychivost' v dinamike povedeniya slozhnykh gomeostaticheskikh sistem [Stochastic instability in the dynamics of the behavior of the complex homeostatic systems]. Doklady Akademii Nauk. Matematicheskaya fizika. 2017;472(6):1-3.

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. Russian

6. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.

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.

7. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Журавлева О.А., Еськов В.В. Complexity и эмерджентность в представлениях И.Р. Пригожина и третьей парадигмы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 59–67.

Filatov MA, Filatova DYu, Zhuravleva OA, Es'kov VV. Complexity i emerdzhentnost' v predstavleniyakh I.R. Prigozhina i tret'ey paradigmy [Complexity and emergence in the representations of I.R. Prigogine and the third paradigm]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:59-67. Russian.

8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козлова В.В., Филатова О.Е. Использование статистических методов и методов многомерных фазовых пространств при оценке хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы человека в условиях акустических воздействий // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 2. С. 6–10.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozlova VV, Filatova OE. Ispol'zovanie statisticheskikh metodov i metodov mnogomernykh fazovykh prostranstv pri otsenke khaoticheskoy dinamiki parametrov nervnomyshechnoy sistemy cheloveka v usloviyakh akusticheskikh vozdeystviy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):6-10. Russian.

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Поскина Т.Ю. Эффект Н.А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях // Национальный психологический журнал. 2015. № 4. С. 66–73.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Poskina TYu. Effekt N.A. Bernshteyna v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeystviyakh [The effect of NA Bernstein in the evaluation of tremor parameters for different acoustic effects]. Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal. 2015;4:66-73. Russian.

10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова – Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, JA. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 34–43

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova – Zinchenko oprovergaet predstavleniya I.R. Prigogine, JA. Wheeler i M. Gell-Mann o determinirovannom khaose biosistem – complexity [The effect Of eskova – Zinchenko refutes the ideas I.R. Prigogine, JA. Wheeler and M. Gell-Mann on determined chaos of the biosystems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):34-43. Russian.

11. Еськов В.М., Филатова О.Е. Философия и наука в целом на пути нового понимания гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 4. С. 65–73.

Es'kov VM, Filatova OE. Filosofiya i nauka v tselom na puti novogo ponimaniya gomeostaticheskikh sistem [Philosophy and science as a whole on the road to a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;4:65-73. Russian.

12. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движенй с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheny s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of dvizheny from the positions of the theory of chaos – of self-organizing]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.

13. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В.,

Ec'kov VM, Ec'kov VV, Gavpilenko TV, Voxmina YuV.

Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 168–176.

14. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Еськов В.В., Насирова А.Р., Чантурия С.М. Методы многомерных фазовых пространств в диагностике эффективности гирудотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 419–420.

15. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А., Смагина Т.В., Данилов А.Г., Хадарцева К.А. Биоинформационный анализ саногенеза и патогенеза при гирудорефлексотерапии на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 464–467.

16. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А. Матрицы межаттракторных расстояний в оценке показателей вегетативной нервной системы жителей ЮГРЫ // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 5. С. 120–123.

17. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

18. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

19. Привалова А.Г., Нифонтова О.Л., Живаева Н.В., Кондакова А.К., Шерстюк Е.С. Хаотическая динамика показателей витаминного статуса девочек-школьников Югры // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-78. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4480.pdf (Дата обращения: 11.07.2013).

20. 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., Тутаева 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.

Fopmalizatsiya effekta «Povtopenie bez povtopeniya» N.A. Bepnshteyna [Fopmalizatsiya of effect “Povtopenie without povtopeniya” OF N.A. Bepnshteyna]. Biofizika. 2017;62(1):168-76. Russian.

Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Es'kov VV, Nasirova AR, Chanturiya SM. Metody mnogomernykh fazovykh prostranstv v diagnostike effektivnosti girudoterapii [Methods of multidimensional phase spaces in the diagnosis of hirudotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):419-20. Russian.

Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA, Smagina TV, Danilov AG, Khadartseva KA. Bioinformatsionnyy analiz sanogeneza i patogeneza pri girudorefleksoterapii na Severe RF [Bioinformation analysis of sanogenesis and pathogenesis in hirudoreflexotherapy in the North of Russia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):464-7. Russian.

Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA. Matritsy mezhattraktornykh rasstoyaniy v otsenke pokazateley vegetativnoy nervnoy sistemy zhiteley YuGRY [Matrices of interatractor distances in the estimation of autonomic nervous system indices of Ugra people]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013;6(5):120-3. Russian.

Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.

Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.

Privalova AG, Nifontova OL, Zhivaeva NV, Kondakova AK, Sherstyuk ES. Khaoticheskaya dinamika pokazateley vitaminnogo statusa devochek-shkol'nikov Yugry [Chaotic dynamics of vitamin status of schoolgirls of Jugra]. Vestnik novykh medi-tsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [inter-net]. 2013[cited 2013 Jul 11];1:[about 3 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4480.pdf.

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 expe-

21. Еськов В.М., Буданов В.Г., Стёпин В.С. Новые представления о гомеостазе и эволюции // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 52–58.

22. 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.

23. Филатова О.Е., Козлова В.В., Белощенко Д.В., Прасолова А.А. Стохастическая и хаотическая оценка параметров нервно-мышечной системы человека в осенний и весенний периоды года // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 4. С. 42–50.

24. Филатова О.Е., Зинченко Ю.П., Еськов В.В., Стрельцова Т.В. Сознательное и бессознательное в организации движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 23–30.

25. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

riment)]: Monografiya / Pod red. A.A.Khadartseva i V.M.Es'kova. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

Es'kov VM, Budanov VG, Stepin VS. Novye predstavleniya o gomeostaze i evolyutsii [New concepts of homeostasis and evolution]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:52-8. Russian.

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.

Filatova OE, Kozlova VV, Beloshchenko DV, Prasolova AA. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka parametrov nervno-myshechnoy sistemy cheloveka v osenniy i vesenniy periody goda [Stochastic and chaotic estimation of the parameters of the neuromuscular system of man in the autumnal and spring periods of the year]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;4:42-50. Russian.

Filatova OE, Zinchenko YuP, Es'kov VV, Strel'tsova TV. Soznatel'noe i bessoznatel'noe v organizatsii dvizheniy [Conscious and unconscious in the organization of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:23-30. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 36–42
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 36–42

УДК: 611.1 DOI: 12737/25260

ПРОБЛЕМА СТАТИСТИЧЕСКОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ В ПОЛУЧАЕМЫХ ПОДРЯД ВЫБОРКАХ НЕИЗМЕННОГО ГОМЕОСТАЗА В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА РФ

Д.В. БЕЛОЩЕНКО[*], Ю.В. БАШКАТОВА[*], И.В. МИРОШНИЧЕНКО[**], Л.А. ВОРОБЬЕВА[*]

[*]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия
[**] ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», пр. Победы, 13, Оренбург, Оренбургская обл., 460018, Россия

Аннотация. Гипотеза «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна (1947 г.) сейчас распространяется и на другие параметры функциональных систем организма человека (по П.К. Анохину). Доказывается статистическая неустойчивость подряд получаемых выборок у одного и того же человека. Подчеркивается, что изучение функционального состояния организма человека, проживающего в условиях Севера РФ, представляет особый интерес именно в рамках теории хаоса-самоорганизации, именно эта теория позволяет прогнозировать возможные изменения функциональных систем организма и получать важную информацию о текущей динамике исследуемых функций организма. В работе анализировались многократные повторы параметров кардиоинтервалов у одного и того же испытуемого в спокойном состоянии. Показано, что стохастический подход, расчет функций распределения *f(x)* получаемых подряд выборок кардиоинтервалов даже у одного испытуемого демонстрирует все-таки хаотическую динамику. Иными словами, 15 измерений по 5 минут кардиоинтервалов показывают невозможность совпадения *f(x)* при попарном сравнении (105 пар) этих выборок. Функции *f(x)* без какого-либо воздействия на человека могут демонстрировать совпадения (для пар кардиоинтервалов) не более 6-14% от общего числа выборок кардиоинтервалов в рамках расчета матриц парных сравнений выборок, получаемых в неизменном состоянии. Аналогичную статистическую неустойчивость демонстрируют и спектральные плотности сигнала и автокорреляции *A(t)*.Ставится под сомнение достоверность информации, которую мы получаем при обработке разовой выборки параметров x_i для любой функциональной системы организма человека.

Ключевые слова: кардиоинтервалы, хаос-самоорганизация, критерий Вилкоксона.

PROBLEM OF STATISTICAL INSTABILITY IN SAMPLES OF RR INTERVALS RECORDED CONSECUTIVELY DURING CONSTANT HOMEOSTASIS IN CONDITIONS OF THE RUSSIAN NORTH

D.V. BELOSHCHENKO[*], YU.V. BASHKATOVA[*], I.V. MIROSHNICHENKO[**], L.A. VOROBEVA[*]

[*]Surgut State University, Lenin street, 1, Surgut, 628400, Russia
[**]Orenburg State University, Pr. Pobedy ave., 13, Orenburg, Orenburg region, 460018, Russia

Abstract. The hypothesis of "repetition without repetition" stated by N.A. Bernstein (1947) is now beginning to spread on other parameters of functional systems of the human body (by P.K. Anokhin). The statistical instability of consecutively recorded samples of the same person has been demonstrated. As pointed out the study of the functional state of the human body, living in the North of Russia, is of particular interest within the framework of the theory of chaos-self-organization. This theory allows the authors to predict possible changes in the functional systems of the body and receive important information about the current dynamics of body functions. The multiple repetitions of the parameters of R-R intervals from the same test subject in a state of rest have been analyzed in this paper. It is shown that the stochastic approach, the calculation of the distribution functions *f(x)*, samples of R-R intervals recorded consecutively even for one subject shows a chaotic dynamics. In other words, 15 recordings (5-minutes each) of R-R intervals show the impossibility of coincidence of *f(x)* at pairwise comparison (105 pairs) of these samples. Without any impact on the person, functions *f(x)* demonstrate coincidences (pairs of R-R intervals) no more than 6-14% of the total number of R-R intervals samples if matrices of pairwise comparisons of samples calculated. Similar statis-

tical instability has been demonstrated for case of spectral density of the signal and autocorrelation *A(t)*. The accuracy of the information on the functional systems of the body that the authors receive when processing a single sample of the parameters x_i of any functional system of the body is being questioned (as a sample – cardiovasular system).

Key words: cardiointervals, chaos and self-organization, the Wilcoxon test.

Введение. Последние десятилетия гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» в биомеханике уверенно перешла в эффект Еськова-Зинченко во всей психофизиологии. Основа этого эффекта – доказательство отсутствия статистической устойчивости параметров *треморограмм* (ТМГ), *теппинграмм* (ТПГ) и *электромиограмм* (ЭМГ). В получаемых подряд выборках ТМГ, ТПГ и ЭМГ у одного человека (в одном гомеостазе) мы не можем наблюдать повторения их статистических функций распределения *f(x)* [4,11,14]. Изучение адаптационных возможностей организма человека к экофакторам Севера РФ составляет основу экологии человека в условиях проживания в северных регионах РФ. Специфика организма человека на Севере проявляется в особенностях регуляции *функциональных систем организма* (ФСО) человека, в особом (близком к патологическому) состоянии *сердечно-сосудистой системы* (ССС) и *нейро-вегетативного системокомплекса* (*вегетативной нервной системы* – ВНС) в целом [1-7].

При оценке параметров гомеостаза здорового и больного человека при индивидуальном обследовании легко выявить для любой ФСО человека (по П.К. Анохину) наличие эффекта «повторение без повторения», о котором ещё в 1947 г. говорил Н.А. Бернштейн в биомеханике и физиологии движений. На сегодня мы этот эффект демонстрируем не только для *нервно-мышечной системы* (НМС) в норме и при патологии, но и для ССС, и ряда других регуляторных систем. Существенно, что об индивидуальной эволюции организма при развитии патологического процесса многократно высказывались выдающиеся российские патологи 20-века И.В. Давыдовский (1887-1968 гг.) и Г.Н. Крыжановский (1922-2013 г.г.). Однако дальнейшего развития их идей, как и идей Н.А. Бернштейна, мы на сегодня не получили. На наш взгляд это связано с отсутствием в биомедицине понимания уникальности любой получаемой выборки параметров x_i, которые характеризуют гомеостаз, именно это и демонстрируется в эффекте Еськова-Зинченко [7-11].

Цель работы – исследование динамики изменения ССС у испытуемых на примере *кардиоинтервалов* (КИ) в режиме многократных повторений. Это представляет особый научно-практический интерес для оценки механизмов адаптации и для понимания принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа, *complexity* [6,9,18].

Объект и методы исследования. Исследование включало в себя изучение параметров ССС, а именно значений КИ у испытуемых (молодых девушек), проживающих на Севере РФ более 23 лет в режиме многократных повторений. Обследование испытуемых производили с помощью пульсоксиметра (ЭЛОКС-01 М, г. Самара). Регистрацию пульсовой волны осуществляли специальным фотооптическим датчиком (в виде прищепки), который крепили на дистальную фалангу указательного пальца левой руки, в положении сидя в течение 5 мин по 15 раз. При помощи программы *«ELOGRAPH»* в режиме реального времени изучали влияния динамической нагрузки на параметры ССС с одновременным построением гистограммы распределения длительности кардиоинтервалов [12-14].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета *«Statistica 6.1»*. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона). Были рассчитаны матрицы парных сравнений выборок параметров КИ для 15-ти серий повторов выборок КИ по 15 выборок в каждой серии эксперимента для каждого испытуемого. Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок *k*, получаемых параметров КИ у испытуемых. Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft EXCEL* [2,5,15-18]. Таким образом, для каждого человека рассчитывалось всего 15 серий, т.е. 225 выборок КИ. При этом

гомеостаз (по параметрам всего организма) существенно не изменялся. Однако матрицы парных сравнений выборок КИ не показывали статистической устойчивости выборок.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований и статистической обработки данных было получено по 15 матриц парных сравнений выборок для каждого испытуемого (пример табл. 1), которые демонстрируют число пар совпадений (*k*) для каждой серии из всех 15-ти серий. При использовании непараметрического критерия Вилкоксона были получены многочисленные таблицы, в которых представлены результаты сравнения значений КИ для 15-ти серий повторов выборок КИ по 15 выборок в каждой серии. В качестве примера представлены результаты обработки данных значений КИ у испытуемой (БДВ) в виде матрицы (15×15) для одной (из всех 15-ти) серии (табл. 1). Эти повторы измерений КИ производили для проверки эффекта Еськова-Зинченко (в физиологии) [4,7,16,20-24] относительно состояния ССС, как базовой ФСО.

Таблица 1

Уровни значимости (*p*) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров кардиоинтервалов испытуемого БДВ при повторных экспериментах (*k*=9), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,73	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,08	0,00
2	**0,73**		0,00	0,00	0,00	0,01	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,04	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	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	**0,20**	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00
7	0,00	**0,08**	0,02	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,02	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	0,00	0,02		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	0,10
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	0,08
13	0,01	**0,15**	0,01	0,00	0,00	0,00	**0,91**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	**0,08**	0,04	0,00	0,00	0,00	**0,70**	0,00	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	**0,10**	**0,08**	0,00	0,00	

Примечание: *p* – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят *p*<0,05)

Результаты попарного сравнения средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) параметров КИ, например, у испытуемой БДВ с помощью непараметрический критерий Вилкоксона представлены в табл. 1. Отсюда следует, что число *k* пар выборок КИ, которые следует отнести к одной генеральной совокупности, в табл. 1 невелико (*k*=9). Характерно, что все статистические функции распределения *f(x)* выборок КИ показывают общую неустойчивость (для подряд регистрируемых повторений). Имеется (в табл. 1.) только один поддиагональный элемент с *p*>0,05. Это означает, что из 105 разных пар сравнения КИ только у одной пары (подряд) возможно совпадение выборок КИ, однако встречается такое значение среди всех совпадающих пар, числом *k*=9 (*Z*-число одинаковых *k* в матрицах) (всего один раз на рис.1 из всех 15-ти серий повторов эксперимента у нас было таких пар всего 4 раза (табл. 2).

В табл. 2 представлена некоторая закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок *k*, получаемых параметров КИ для всех 15-ти серий повторов выборок КИ по 15 выборок в каждой серии эксперимента у испытуемой БДВ. В целом, попарное сравнение одинаковых отрезков КИ при 15-ти повторах измерения (каждый интервал – 5 мин) демонстрируют практически отсутствие возможностей отнесения этих пар КИ к одной генеральной совокупности (*k* варьирует в пределах от *k*=6 до *k*=15 пар совпадений на 210 пар сравнения) (рис. 1). Это позволяет сделать вывод о том, что все эти распределения ненормальные (за редким исключением), что доказывает статистическую неустойчивость КИ [3,8,15-17].

Общая тенденция изменения значений *k* (общего числа *k* пар совпадений выборок для каждой серии выборки КИ) из 15-ти серий измерений параметров КИ у испытуемой БДВ (по 15 выборок КИ в каждой из 15-ти серий) представлена на рисунке 1. Здесь *k* – это число пар выборок, которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности, если их регистрировать подряд, а *Z* -частота появления данного *k* (интересно что для среднего <*k*>=10 у нас *Z*=0!). Отсюда следует, что число *K* пар выборок КИ, невелико.

Иными словами, 15 измерений по 5 минут кардиоинтервалов показывает невозможность совпадения *f(x)* при попарном сравнении (105 пар) КИ. Функции *f(x)* без какого-либо воздействия на человека могут демонстрировать совпадения (для пар КИ) не более 6-14% от общего числа [15,17-24].

Таблица 2

Число пар совпадений выборок (k) для всех 15-ти матриц парного сравнения параметров КИ у испытуемой БДВ при повторных экспериментах

N серии	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	$X_{ср}$ *K*	**max** *K*	**min** *K*
k в серии	**9**	11	6	**9**	12	**9**	6	12	8	15	11	13	**9**	7	14	10	15	6

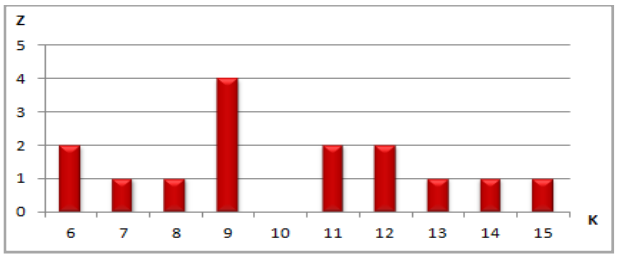

Рис. Гистограмма распределения *Z* общего числа пар совпадений выборок *K* для каждого числа *k* из 15-ти серий измерений параметров КИ у испытуемой БДВ (по 15 выборок КИ в каждой из 15-ти серий), где *Z*-число одинаковых *k* в матрицах

Заключение. Кардиоинтервалы являются характерным примером хаотической динамики поведения параметров сердечно-сосудистой системы человека, как сложной биосистемы. Параметры КИ ($x_1(t)$, $x_2(t)$, и $x_3(t)$), демонстрируют неповторимую динамику, которую невозможно изучать в рамках традиционной науки, т.е. детерминизма или стохастики. Функции распределения *f(x)* непрерывно изменяются, а значит, любые статистические результаты имеют краткосрочный характер изменения (хаотического). Это представляет эффект Еськова-Зинченко в аспекте изучения КИ [9-12,15-17].

Расчет матриц парных сравнений 15-ти выборок для одного человека показал, что из 105 пар независимых выборок (для каждого испытуемого можно получить 15^2 =225 пар сравнения выборок КИ, из которых диагональные 15 пар исключались, а сама матрица получалась симметричной (225-15=210) и поэтому независимых пар было 210/2=105 пар можно получить не более 6-14% пар совпадений выборок. Остальные 94-86% сравнения демонстрируют отсутствие возможности их отнесения к одной генеральной совокупности. В этом случае критерий Вилкоксона был значительно меньше $p<0,05$. Это доказывает отсутствие статистической устойчивости выборок КИ, которые получаются подряд у одного и того же человека, находящегося в неизменном гомеостазе.

Литература

1. Баженова А.Е., Башкатова Ю.В., Живаева Н.В. Хаотическая динамика ФСО человека на СЕВЕРЕ в условиях физической нагрузки. Тула, 2016.

2. Башкатова Ю.В., Добрынина И.Ю., Горленко Н.П., Ельников А.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Стохастическая и хаотическая оценка состояния параметров сердечнососудистой системы испытуемых в условиях дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 4. С. 24–29.

3. Башкатова Ю.В., Карпин В.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Статистическая и хаотическая оценка параметров кардиоинтервалов в условиях физической нагрузки // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 2. С. 5–10.

References

Bazhenova AE, Bashkatova YuV, Zhivaeva NV. Khaoticheskaya dinamika FSO cheloveka na SEVERE v usloviyakh fizicheskoy nagruzki [Chaotic dynamics of human FSO in the NORTH in conditions of physical activity]. Tula; 2016. Russian.

Bashkatova YuV, Dobrynina IYu, Gorlenko NP, El'nikov AV, Khadartseva KA, Fudin NA. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka sostoyaniya parametrov serdechnososudistoy sistemy ispytuemykh v usloviyakh dozirovannoy fizicheskoy nagruzki [Stochastic and chaotic estimation of the state of the parameters of the cardiovascular system of subjects under the conditions of the dosed physical load]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(4):24-9. Russian.

Bashkatova YuV, Karpin VA, Es'kov VV, Filatova DYu. Statisticheskaya i khaoticheskaya otsenka parametrov kardiointervalov v usloviyakh fizicheskoy nagruzki [Statistical and chaotic evaluation of parameters of cardiointervals in conditions of physical activity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;2:5-10. Rus-

4. Башкатова Ю.В., Белощенко Д.В., Баженова А.Е., Мороз О.А. Хаотическая динамика параметров кардиоинтервалов испытуемого до и после физической нагрузки при повторных экспериментах // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 39–45.

Bashkatova YuV, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, Moroz OA. Khaoticheskaya dinamika parametrov kardiointervalov ispytuemogo do i posle fizicheskoy nagruzki pri povtornykh eksperimentakh [Chaotic dynamics of the parameters of the cardiointervals of the subject before and after of physical load with the repeated experiments]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):39-45. Russian.

5. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая неустойчивость в динамике поведения сложных гомеостатических систем // Доклады Академии Наук. Математическая физика. 2017. Т. 472, № 6. С. 1–3.

Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stokhasticheskaya neustoychivost' v dinamike povedeniya slozhnykh gomeostaticheskikh sistem [Stochastic instability in the dynamics of the behavior of the complex homeostatic systems]. Doklady Akademii Nauk. Matematicheskaya fizika. 2017;472(6):1-3. Russian.

6. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.

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.

7. 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, Prasolova AA. Granitsy determinizma i stokhastiki v izuchenii biosistem – complexity [The boundaries of determinism and statistics in the study of ecosystems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:83-91. Russian.

8. Еськов В.М., Баженова А.Е., Буров И.В., Джалилов М.А. Соотношение между теоремой Бернулли и параметрами квазиаттракторов биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 332.

Es'kov VM, Bazhenova AE, Burov IV. Dzhalilov MA. Cootnoshenie mezhdu teoremoy Bernulli i parametrami kvaziattraktorov biosistem [Cootnoshenie between the Bernoulli's theorem and the parameters of the quasis-attractor of the biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):332. Russian.

9. Еськов В.М., Полухин В.В., Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Глазова О.А. Гомеостатические системы не могут описываться стохастическим или детерминированным хаосом // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 28–33.

Es'kov VM, Polukhin VV, Filatova DYu, El'man KA, Glazova OA. Gomeostaticheskie sistemy ne mogut opisyvat'sya stokhasticheskim ili determinirovannym khaosom [Homeostatic system can not be described by stochastics or deterministic chaos]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(4):28-33. Russian.

10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Филатов М.А. Живые системы (complexity) с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 3. С. 25–32.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Filatov MA. Zhivye sistemy (complexity) s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Living systems (complexity) from the point of chaos and self-organization theory]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):25-32. Russian.

11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Хаотический подход в новой интерпретации гомеостаза // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 3. С. 47–51.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatov MA. Khaoticheskiy podkhod v novoy interpretatsii gomeostaza [Chaotic approach in the new interpretation of homeostasis]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2016;2(3):47-51. Russian.

12. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 168–176.

Ec'kov VM, Ec'kov VV, Gavpilenko TV, Voxmina YuV. Fopmalizatsiya effekta «Povtopenie bez povtopeniya» N.A. Bepnshteyna [Fopmalizatsiya of effect “Povtopenie without povtopeniya” OF N.A. Bepnshteyna].

13. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Еськов В.В., Насирова А.Р., Чантурия С.М. Методы многомерных фазовых пространств в диагностике эффективности гирудотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 419–420.

14. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А., Смагина Т.В., Данилов А.Г., Хадарцева К.А. Биоинформационный анализ саногенеза и патогенеза при гирудорефлексотерапии на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 464–467.

15. Живогляд Р.Н., Живаева Н.В., Бондаренко О.А. Матрицы межаттракторных расстояний в оценке показателей вегетативной нервной системы жителей ЮГРЫ // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 5. С. 120–123.

16. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

17. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

18. Привалова А.Г., Нифонтова О.Л., Живаева Н.В., Кондакова А.К., Шерстюк Е.С. Хаотическая динамика показателей витаминного статуса девочек-школьников Югры // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-78. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4480.pdf (Дата обращения: 11.07.2013).

19. 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., Тутаева 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.

20. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Соколова А.А.,

Biofizika. 2017;62(1):168-76. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Es'kov VV, Nasirova AR, Chanturiya SM. Metody mnogomernykh fazovykh prostranstv v diagnostike effektivnosti girudoterapii [Methods of multidimensional phase spaces in the diagnosis of hirudotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):419-20. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA, Smagina TV, Danilov AG, Khadartseva KA. Bioinformatsionnyy analiz sanogeneza i patogeneza pri girudorefleksoterapii na Severe RF [Bioinformation analysis of sanogenesis and pathogenesis in hirudoreflexotherapy in the North of Russia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):464-7. Russian.
Zhivoglyad RN, Zhivaeva NV, Bondarenko OA. Matritsy mezhattraktornykh rasstoyaniy v otsenke pokazateley vegetativnoy nervnoy sistemy zhiteley YuGRY [Matrices of interatractor distances in the estimation of autonomic nervous system indices of Ugra people]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013;6(5):120-3. Russian.
Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.
Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
Privalova AG, Nifontova OL, Zhivaeva NV, Kondakova AK, Sherstyuk ES. Khaoticheskaya dinamika pokazateley vitaminnogo statusa devochek-shkol'nikov Yugry [Chaotic dynamics of vitamin status of schoolgirls of Jugra]. Vestnik novykh medi-tsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [inter-net]. 2013[cited 2013 Jul 11];1:[about 3 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4480.pdf.
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.
Filatova OE, Khadartseva KA, Sokolova AA,

Еськов В.В., Эльман К.А. Сердечно-сосудистая система аборигенов и пришлого женского населения Севере РФ: модели и возрастная динамика // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 43–49.

21. Филатова О.Е., Соколова А.А., Проворова О.В., Родионов В.И. Хаотический анализ параметров сердечно-сосудистой системы аборигенов и пришлого женского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 1. С.117–124.

22. Филатова О.Е., Русак С.Н., Майстренко Е.В., Добрынина И.Ю. Возрастная динамика параметров сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 40–49.

23. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

24. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 1-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf (дата обращения: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410

Es'kov VV, El'man KA. Serdechno-sosudistaya sistema aborigenov i prishlogo zhenskogo naseleniya Severe RF: modeli i vozrastnaya dinamika [Cardiovascular system aboriginal and send the female cardiovascular system aboriginal and migrant female population of the north of russia: models and age dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):43-9. Russian.

Filatova OE, Sokolova AA, Provorova OV, Rodionov VI. Khaoticheskiy analiz parametrov serdechno-sosudistoy sistemy aborigenov i prishlogo zhenskogo naseleniya Yugry [Chaotic analysis of the parameters of the cardiovascular system of Aborigines and the incoming female population of Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;1:117-24. Russian.

Filatova OE, Rusak SN, Maystrenko EV, Dobrynina IYu. Vozrastnaya dinamika parametrov serdechno-sosudistoy sistemy naseleniya Severa RF [The dynamics of the parameters of the cardiovascular system of the population of the north RF dependent on age]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:40-9. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE., Khadartseva KA. Pyat' printsipov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa [The five principles of the func-tioning of complex systems, systems of the third type]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Mar 25];1[about 6 r.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf. DOI: 10.12737/10410

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 43–47

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 43–47

Раздел II

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

УДК: 616.127-005.4:616.124.2:616.12-008.46 DOI: 12737/25238

ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ЭКСПРЕССИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА В У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Е.И. МЯСОЕДОВА[*], О.С. ПОЛУНИНА[**], И.В. СЕВОСТЬЯНОВА[**], Л.П. ВОРОНИНА[**]

[*]ГБУЗ АО «Приволжская РБ», ул. Александрова, д. 9 «А», г. Астрахань, 414018, Россия
[**]ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. Обследовано 90 пациентов (средний возраст – 56,1±1,9 лет) с ишемической кардиомиопатией. Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия рассчитывали по отношению *артериального* (*Ea*) и *левожелудочкового эластансов* (*Ees*), оцененных в покое. *Ea* оценивали по результатам эхокардиографии как отношение конечного систолического давления к ударному объему левого желудочка. Конечное систолическое давление рассчитывали как 0,9×систолическое артериальное давление в плечевой артерии во время выполнения эхокардиографии. *Ees* рассчитывали как отношение конечного систолического давления к конечному систолическому объему. Определение уровня предшественника натрийуретического пептида типа *B* в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью коммерческой тест системы «*Biomedica NT-proBNP*» («*Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG*», Австрия). Проведенное исследование выявило, что индекс левожелудочково-артериального ввзаимодействия (*Ea/Ees*=1,62 [0,77;3,3]) превышал референтный интервал, а входящие в него показатели были ниже физиологических значений (*Ea*=1,18 [0,78;2,84] мм рт.ст./мл, *Ees*=0,84 [0,34;1,72] мм рт.ст./мл). Это свидетельствует о снижение насосной функции сердца при ишемической кардиомиопатии, что обусловлено низкой сократимостью левого желудочка и снижением ригидности артерий при данном заболевании. В ходе проведенного корреляционного анализа было установлено наличие достоверной положительной связи средней силы между уровнем *NT-proBNP* и величиной левожелудочково-артериального взаимодействия (r=0,37; p<0,05) и r=0,35; p<0,05), а так же выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь повышенного уровня *NT–proBNP* со значением левожелудочкового эластанса (r=-0,4; p<0,05).

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, левожелудочково-артериальное взаимодействие, уровень предшественника натрийуретического пептида типа *B*.

THE TYPE B NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

E.I. MYASOEDOVA[*], O.S. POLUNINA[**], I.V. SEVOSTYANOVA[**], L.P. VORONINA[**]

[*]Volga district hospital, Alexandrov str., 9A, Astrakhan, 414018, Russia
[**]Astrakhan State Medical University, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. The authors examined 90 patients (mean age 56,1±1,9 years) with ischemic cardiomyopathy. Index left ventricular-arterial interaction was calculated as the ratio of arterial (Ea) and left ventricular of elastance (Ees) was assessed at rest. The Eas was assessed by echocardiography as the ratio of final systolic pressure to stroke volume of the left ventricle. The final systolic pressure was calculated as 0,9×systolic blood pressure in brachial artery during the echocardiography. The Ees was calculated as the ratio of final systolic pressure to final systolic volume. Determining the level of natriuretic peptide precursor type B in

human blood serum samples was carried out using commercial test systems "Biomedica NT-proBNP" ("Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG", Austria). The study identified that the index left ventricular-arterial interaction (Ea/Ees = 1,62 [0,77;3,3]) exceeded the reference interval, and the members of his figures were below physiological values (Ea = 1,18 [0,78;2,84] mm Hg.PT./ml, Ees = 0,84 [0,34;1,72] mm Hg.PT./ml). This indicates a decrease in the pumping function of the heart in ischemic cardiomyopathy due to the low contractility of the left ventricle and a decrease in rigidity of the arteries in this disease.

During the correlation analysis it was revealed significant positive connection of medium strength between the NT-proBNP level and the value left ventricular-arterial interaction (r=0,37; p <0,05) and r=0,35; p<0,05) and a medium strength negative correlation between elevated levels of NT–proBNP with left ventricular elastance value of (r=-0,4; p<0,05).

Key words: ischemic cardiomyopathy, N-terminal pro-brain natriuretic peptide**.**

Прогрессирование сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца сопровождается изменениями функции сердечно-сосудистой системы, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими [3,5,7].

Оценка состояния сердца является важным аспектом ведения больных с *ишемической кардиомиопатией* (ИКМП). Для понимания функционирования *левого желудочка* (ЛЖ) (обеспечение давления и потока выброса) необходимо не только исследование характеристик собственно ЛЖ (мощности сокращения и ударного выброса), но и модулирующего влияния артериальной системы на его структурно-функциональное состояние. Взаимодействие ЛЖ и артериальной системы (левожелудочково-артериальное взаимодействие) – важнейшая детерминанта функционирования сердечно-сосудистой системы и энергетики сердца, активно изучаемая в настоящее время при различной патологии [2,8-12].

Данные о взаимосвязи этих параметров с показателями предшественника *натрийуретического пептида типа В* (*NT-proBNP*), как биомаркера дисфункции ЛЖ у пациентов с ИКМП немногочисленны, а их результаты – неоднозначны [1,6].

Цель исследования – изучить ассоциацию характеристик левожелудочково-артериального взаимодействия с уровнем предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Материалы и методы исследования. Обследовано 90 пациентов (средний возраст – 56,1±1,9 лет) с ИКМП. Диагноз ИКМП выставлялись на основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального обследования, инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, коронарографии и др.) и лабораторных данных согласно Рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК, 2008 г.; Рекомендаций по диагностике и ведению больных стабильной *ИБС Американского кардиологического колледжа* (ACC) и *Американской ассоциации сердца* (AHA) 2012 г., Рекомендаций по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013 г.; Клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ 2013 г. и формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра). Всем больным проводилось медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями ВНОК и ОССН (ИАПФ/АРА II, β-блокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные, статины, аспирин, нитраты, дигоксин, кордарон, антагонисты кальция, варфарин).

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппарате *MyLab* 70 (Италия) по общепринятой методике. Индекс *левожелудочково-артериального взаимодействия* (ЛЖАВ) рассчитывали по отношению *артериального* (*Ea*) и *левожелудочкового эластансов* (*Ees*), оцененных в покое. *Ea* оценивали при ЭхоКГ как отношение конечного систолического давления к ударному объему левого желудочка. Конечное систолическое давление рассчитывали как 0,9×систолическое артериальное давление в плечевой артерии во время выполнения ЭхоКГ. Физиологический диапазон значений *Ea* составляет 2,3±1 мм рт.ст./мл. *Ees* рассчитывали как отношение конечного систолического давления к конечному систолическому объему. Физиологический диапазон значений Ees составляет 2,2±0,8 мм рт.ст./мл. Нормальным диапазоном индекса ЛЖАВ взаимодействия (*Ea*/*Ees*) считали 0,6-1,2. Энергетику ЛЖ описы-

вали следующими параметрами:механическая эффективность работы ЛЖ (*SW/PVA*), внешняя работа ЛЖ (работа ЛЖ по выбросу, кинетическая энергия) (*strokework – SW*): *SW*=КСД×УО, потенциальная энергия (*potentialenergy – PE*): КСД×КСО/2-КДД×КСО/4.Определение уровня *NT-proBNP* в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью коммерческой тест системы «*BiomedicaNT-proBNP*» («*BiomedicaMedizinprodukteGmbH&CoKG*», Австрия). Группу контроля составили 25 соматически здоровых мужчин сопоставимых по возрасту (средний возраст – 54±2,1 лет). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «*Statistica* 11.0». Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентили, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 независимых групп использовали *U*-критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между количественными признаками применен метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Изучение параметров левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ИКМП выявило, что индекс ЛЖАВ (*Ea/Ees*=1,62 [0,77;3,3]) превышал референтный интервал, а входящие в него показатели были нижефизиологических значений (*Ea*=1,18 [0,78;2,84] мм рт.ст./мл, *Ees*=0,84 [0,34;1,72] мм рт.ст./мл). Это свидетельствуето снижение насосной функции сердца при ИКМП, что обусловлено низкой сократимостью ЛЖ и снижением ригидности артерий при данном заболевании.

По результатам стандартной ЭхоКГ в зависимости от степени нарушения систолической функции все пациенты были разделены на две группы: 1 группа – 58 (63%) пациентов с умеренно сниженной *фракцией выброса* (ФВ) (35-45%) ($ФВ_{ср.}$ – 41,6±2,1%) и 2 группа – 32 (36%) пациента с выраженным снижением ФВ (25-35%) ($ФВ_{ср.}$ – 30,5±1,8%).

Исследование показало, что во второй группе индекс ЛЖАВ был достоверно выше, чем в первой, причем это было обусловлено, в основном, достоверным снижением левожелудочкового эластанса, а не увеличением артериального эластанса (табл.). То есть, у пациентов с ИКМП имеется выраженный дефицит желудочкового эластанса, который нарастает по мере снижения систолической функции ЛЖ, при этомартериальный эластанс также снижен.

Рассматривая параметры, характеризующие энергетику ЛЖ, мы выявили, что у пациентов с ИКМП показатели полезной работы ЛЖ, т.е. его механической эффективности ЛЖ у пациентов 2 группы были достоверно ниже, чем в первой группе.

Таблица

Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия и уровня *NT-proBNP* у пациентов с ИКМП, в зависимости от фракции выброса

Показатель	1 группа	2 группа
Артериальный эластанс (мм рт.ст./мл)	1,12 [0,7;2,13]	1,36 [0,87;2,36]
Желудочковый эластанс (мм рт.ст./мл)	0,91 [0,45;1,48]	0,62 [0,32;0,98]*
Левожелудочково-артериальное взаимодействие	1,38 [0,76;2,6]	2,37 [1,09;4,55]*
Механическая эффективность работы ЛЖ	0,7 [0,54;0,8]	0,58 [0,4;0,73]*
Уровень *NT-proBNP* (пг/мл)	265,3 [47,3;938]	824,3 [52;3842]*

Примечание: * – уровень статистической значимости различий между пациентами 1 и 2 группы, $p<0,001$

Взаимосвязь между тяжестью дисфункции миокарда и уровнем *NT-proBNP* в крови больных с сердечно-сосудистой патологией подтверждена в результате многочисленных, в том числе многоцентровых исследований. Определение этих пептидов включено в рекомендации по диагностике и лечению ХСН Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, а также Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности [4].

Наше исследование показало, что у пациентов с ИКМП выявлено статистически достоверно значимое повышение уровня *NT-proBNP* по сравнению с группой контроля (366,4 [47; 2393] пг/мл и 134,5 [38,5; 603] пг/мл соответственно, $p<0,05$). Уровни *NT-proBNP* в обследуемых группах достоверно различались, и у пациентов с выраженным снижением ФВ были

достоверно выше, чем в группе с умеренно сниженной систолической функцией (265,3 [47,3;938] пг/мл и 824,3 [52;3842] пг/мл соответственно, $p<0,01$) (табл.).

В ходе проведенного корреляционного анализа было установлено наличие достоверной положительной связи средней силы между уровнем NT-proBNP и величиной ЛЖАВ ($r=0,37$; $p<0,05$) и $r=0,35$; $p<0,05$), а также выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь повышенного уровня *NT-proBNP* со значением левожелудочкового эластанса ($r=-0,4$; $p<0,05$).

Заключение. Установлено, что уровень *NT-proBNP* связан с показателями левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия ассоциирован с меньшей фракцией изгнания левого желудочка и более высокими показателями *NT-proBNP*.

Литература

1. Губарева И.В., Крюков Н.Н. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и ихвзаимосвязь с показателями эхокардиографии и суточного мониторированияартериального давления у больных с артериальной гипертонией ихронической сердечной недостаточностью // Сибирский медицинский журнал. 2011. №3. С. 28–33.

2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 2. С. 126–133.

3. Кивва В.Н., Абрамова Т.Н. Патогенез сердечной недостаточности // Астраханский медицинский журнал. 2009. Т. 4, № 1. С. 73–81.

4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. [и др.] // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11, № 1. С. 3–62.

5. Обрезан А.Г., Раймуев К.В. Хроническая сердечная недостаточность: состояние проблемы на современном этапе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2009. Т. 1, № 1. С. 5–17.

6. Петрова О.В., Мотрева А.П., Тарасов Д.Г. Дооперационные уровни аминотерминальногопромозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных // Астраханский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 74–79.

7. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной

References

Gubareva IV, Kryukov NN. Plazmennyy uroven' natriyureticheskikh peptidov i ikhvzaimosvyaz' s pokazatelyami ekhokardiografii i sutochnogo monitorirovaniyaarterial'nogo davleniya u bol'nykh s arterial'noy gipertoniey ikhronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Plasma levels of natriuretic peptides and ihvzaimosvyaz with indicators echocardiography and daily May-nitorirovaniyaarterialnogo pressure in the pain-tion with hypertensive heart failure ihronicheskoy]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;3:28-33. Russian.

Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Akhmetov RE. Arterial'naya rigidnost' i tsentral'noe davlenie: novye patofiziologicheskie i lechebnye kontseptsii [Arterial stiffness and central pressure, new pathophysiological and therapeutic concepts]. Arterial'naya gipertenziya. 2010;16(2):126-33. Russian.

Kivva VN, Abramova TN. Patogenez serdechnoy nedostatochnosti [The pathogenesis of congestive heart failure]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;4(1):73-81. Russian.

Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniyu KhSN (tretiy peresmotr) [National guidelines GFCF and PRAs for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision)]. Serdechnaya nedostatochnost'. 2010;11(1):3–62. Russian.

Obrezan AG, Raymuev KV. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sostoyanie problemy na sovremennom etape [Chronic heart failure: status of the problem at the present stage]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2009;1(1):5-17. Russian.

Petrova OV, Motreva AP, Tarasov DG. Dooperatsionnye urovni aminoterminal'nogopromozgovogo natriyureticheskogo peptida u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh [Preoperative levels aminoterminalnogopromozgovogo natriuretic peptide in cardiac patients]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;3:74-9. Russian.

Polunina EA, Voronina LP, Sevost'yanova IV, Tarasochkina DS, Polunina OS. Analiz strukturnofunktsional'nykh pokazateley levogo zheludochka u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatoch-

недостаточностью // Естественные науки. 2015. № 1. С. 67–72.

8. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56, №11. P. 845–854.

9. Abnormalities in arterial-ventricular coupling in older healthy persons are attenuated by sodium nitroprusside / Chantler P.D., Nussbacher A., Gerstenblith G. [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 300, №5. P. 1914–1922.

10. Chantler P.D., Lakatta E.G. Arterial-ventricular coupling with aging and disease // Front Physio. 2012. Vol. 3. P. 90.

11. Goncharov I., Akhmetov R., Alexandria L., Kotovskaya Y., Villevalde S. Ventricular-arterial coupling and arterial stiffness in hypertensive subjects with diastolic heart failure // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. P. 799.

12. Shim C.Y. Arterial-cardiac interaction: The concept and implications // J. Cardiovasc. Ultrasound. 2011. Vol. 19, № 2. P. 62–66.

nost'yu [Analysis of structural and functional parameters of the left ventricle in patients with chronic heart failure patients]. Estestvennye nauki. 2015;1:67-72. Russian.

Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56(11):845-54.

Chantler PD, Nussbacher A, Gerstenblith G, et al. Abnormalities in arterial-ventricular coupling in older healthy persons are attenuated by sodium nitroprusside. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011;300(5):1914-22.

Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. Front Physio. 2012;3:90.

Goncharov I, Akhmetov R, Alexandria L, Kotovskaya Y, Villevalde S. Ventricular-arterial coupling and arterial stiffness in hypertensive subjects with diastolic heart failure. Eur. Heart J. 2012;33:799.

Shim CY. Arterial-cardiac interaction: The concept and implications. J. Cardiovasc. Ultrasound. 2011;19(2):62-6.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 48–54

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 48–54

УДК: 616-005:612.821]:615.849.11:612.015:546.172.6]-0929(045) DOI: 12737/25239

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТЕРАГЕРЦЕВЫХ ВОЛН НА ЧАСТОТАХ ОКСИДА АЗОТА 150,176–150,664 ГГЦ И НА ЧАСТОТАХ АТМОСФЕРНОГО КИСЛОРОДА 129 ГГЦ НА НАРУШЕНИЯ ВНУТРИОРГАННОГО КРОВОТОКА

М.О. КУРТУКОВА, И.О. БУГАЕВА, Д.В. ПОПРЫГА, Е.И. ЧЕРЕВКО, А.В. МАРТЮКОВА, А.К. САРГСЯН

ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ГСП ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012, Россия, e-mail: kurtukovamaria@mail.ru

Аннотация. Проведена оценка изменений внутриорганного кровотока головного мозга, сердца, легких, печени, почек, желудка и брыжейки тонкого кишечника крыс-самцов при иммобилизационном стрессе, подвергнутых действию терагерцевых волн на частотах молекулярных спектров излучения и поглощения оксида азота и атмосферного кислорода. Обнаружено, что у животных при иммобилизационном стрессе, происходят значительные изменения внутриорганной гемодинамики, что проявляется нарушением кровенаполнения, проницаемости сосудистой стенки, агрегатного состояния крови в сосудах, а также кровоизлияниями. Полученные данные свидетельствуют, что электромагнитное излучение терагерцевого диапазона на частотах молекулярных спектров излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц и электромагнитное облучение терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра излучения поглощения атмосферного кислорода 129 ГГц способны частично восстанавливать характерные для иммобилизационного стресса нарушения внутриорганной гемодинамики. Это проявляется снижением повышенной проницаемости сосудистой стенки, нормализацией агрегатного состояния крови, уменьшением ломкости капилляров и частоты кровоизлияний. Обнаруженные эффекты терагерцевых волн имеют органоспецифичность, которая проявляется большим корректирующим действием излучения на частотах оксида азота на кровоток в миокарде и почках, а также большей эффективностью ТГЧ-воздействия на частотах атмосферного кислорода на нарушения кровотока в легких.

Ключевые слова: внутриорганная гемодинамика, терагерцевые волны, стресс, оксид азота, атмосферный кислород.

COMPARATIVE ANALYSIS OF TERAHERTZ WAVE AT THE FREQUENCIES OF NITRIC OXIDE 150.176–150.664 GHZ AND ATMOSPHERIC OXYGEN 129 GHZ ON VIOLATIONS INTRAORGAN BLOOD FLOW

M.O. KURTUKOVA, I.O. BUGAEVA, D.V. POPGRYGA, E.I. CHEREVKO, A.V. MARTYUKOVA, A.K. SARGSYAN

Saratov State Razumovsky Medical University, B. Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russia, e-mail:kurtukovamaria@mail.ru

Abstract. The authors assessed the changes intraorgan blood flow in brain, heart, lung, liver, kidney, stomach, small intestine and mesentery in male rats in a state of immobilization stress after the effects of terahertz waves at frequencies of molecular emission and absorption spectra (MEAS) of nitrous oxide and atmospheric oxygen. It was found that there are the significant changes of intraorgan hemodynamics in animals in a state of immobilization stress. It manifested by disorders of blood supply, vascular permeability, intravascular blood aggregation and hemorrhages. The obtained data indicate that the effects of terahertz electromagnetic radiation of nitric oxide at the 150,176-150,664 GHz and atmospheric oxygen 129 GHz frequencies are able to partially restore the specific to immobilization stress disorders of intraorgan hemodynamics. This is manifested by a reduction increased vascular permeability, normalization of blood aggregation, decrease capillary fragility and frequency of bleeding. The observed effects of terahertz waves have organ specificity, which manifests a large corrective action of radiation at frequencies on the blood flow in the myocardium and renal nitric oxide, as well as greater efficiency terahertz waves effects at frequencies of atmospheric oxygen to impaired blood flow in the lungs.

Key words: intraorgan hemodynamics, terahertz waves, stress, nitric oxide, atmospheric oxygen.

Введение. Неотъемлемой частью патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение внутриорганного кровотока [5,6]. Статистические данные свидетельствуют о том, что большая часть населения земли страдает сердечно сосудистыми заболеваниями, а в 32% случаев они являются причиной смерти [14]. Высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и роль нарушений внутриорганного кровотока в их развитии обуславливают необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на восстановление регионарной гемодинамики и микроциркуляции [2,4]. Следует отметить, что при лечении медикаментозными средствами часто возникают нежелательные побочные эффекты. В этой связи поиск новых немедикаментозных способов коррекции гемодинамических нарушений представляет, как научный, так и практический интерес [9]. В области немедикаментозного лечения одним из перспективных решений является использование электромагнитного излучения субмиллиметрового диапазона частот. При этом наибольший интерес вызывают терагерцевые волны на частотах *молекулярного спектра излучения поглощения* (МСИП) клеточных метаболитов: оксида азота, который является важным регулятором кровообращения [11], и атмосферного кислорода – одного из ключевых метаболитов окислительно-восстановительных реакций и энергообеспечения клеток [13]. Терагерцевые волны на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц и МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц продемонстрировали высокую эффективность в коррекции стрессорных изменений перфузии кожи, активности тромбоцитов, реологии крови [7,8,10,12].

Цель исследования – сравнительный анализ влияния терагерцевых волн на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц и на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц на индуцированные стрессом нарушения внутриорганного кровотока.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 60 белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 грамм, разделенных на 4 группы по 15 особей в каждой: группа контроля, группа сравнения – крысы-самцы, находящиеся в состоянии иммобилизационного стресса, и две опытные группы, в первую из которых были включены крысы-самцы, подвергнутые курсу облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида, а во вторую – животные, подвергнутые ТГЧ-облучению терагерцевыми волнами на частотах МСИП атмосферного кислорода азота на фоне стресса.

Иммобилизационный стресс вызывался у экспериментальных животных 3-часовой иммобилизацией в положении на спине в течении 5 суток.

Облучение животных проводилось малогабаритным аппаратом «Орбита» (ОАО ЦНИИИА, Россия). На частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц и атмосферного кислорода 129 ГГц облучалась поверхность кожи над областью мечевидного отростка грудины (плотность мощности – 0,2 мВт/см^2). Облучение вне зависимости от используемой частоты проводили ежедневно в течение 30 минут после каждого сеанса иммобилизации.

Материалы для гистологических исследований забирали на 6-е сутки непосредственно после предварительной декапитации животных. Полученные образцы тканей головного мозга, сердца, легких, печени, почек, желудка и брыжейки тонкого кишечника фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина (Биовитрум Россия). Препараты для морфологического исследования изготавливали по стандартной методике: образцы обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, после чего заливали в парафин. Срезы толщиной 5-10 мкм окрашивали гематоксилином (Биовитрум Россия) и эозином (Биовитрум Россия), кроме того был использован гистохимический метод ОКГ (оранжевый Ж, красный 2С, водный голубой), предложенным Марциусом и адаптированный Д.Д. Зербило и Л.Л. Лукасевич (1988).

Результаты и их обсуждение. В состоянии иммобилизационного стресса у животных сравнительной группы были выявлены выраженные нарушения внутриорганного кровотока. Так, при изучении препаратов головного мозга крыс данной группы было обнаружено полнокровие сосудов, расширение периваскулярных и перицеллюлярных пространств. Мягкая мозговая оболочка тонкая, полнокровная. Также в 86% случаев у животных выявлены диффузные кровоизлияния в мягкую мозговую оболочку. В 80% случаев отмечено полнокровие

сосудистых сплетений желудочков. В 60% случаев обнаружены скопления мелкоочаговых периваскулярных кровоизлияний в белом веществе головного мозга. У всех животных данной группы отмечены признаки сепарации крови в венах головного мозга.

При морфологическом исследование препаратов сердца выявлено резкое полнокровие миокарда. В 73,3% случаев преобладало полнокровие сосудов капиллярного и венозного русла. В сосудах сердца отмечаются явления сепарации крови, которые выявлялись в 14,5% артерий и 24,5% вен.

В легких у животных данной группы отмечено умеренное кровенаполнение артерий, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок. В 46,7% случаев у животных в мелких артериях отмечались участки фибриноидного набухания их стенок. Сепарация крови выявлена в 23,6% артерий и 34,3% вен. В 80% случаях обнаружен интерстициальный отек. У всех животных отмечались мелкоочаговые внутриальвеолярные кровоизлияния. Кроме того, в сосудах легких наблюдалось разделение крови на плазму и форменные элементы и образование пристеночных тромбов.

При морфологическом исследовании препаратов печени было отмечено умеренное кровенаполнение сосудов портальных трактов. В 53,3% случаев зарегистрированы полнокровие центральных вен, внутридольковых капилляров. В 46,7% – преимущественное малокровие сосудов портальных трактов, внутридольковых капилляров. У 80% животных отмечено фибриноидное набухание в стенках портальных сосудов и в центральных венах. У этих животных в среднем в 4,5% вен печени наблюдался феномен сепарации крови на плазму и форменные элементы.

В почках животных, находящихся в состоянии стресса, отмечали выраженное полнокровие капилляров и вен, неравномерное кровенаполнение артерий, спазм стенок мелких артерий. В 21,4% вен наблюдали явления сепарации крови.

В слизистой оболочке желудка животных данной группы обнаружено, полнокровие вен и капилляров, малокровие артерий, фибриноидное набухание стенок сосудов. Лейкостазы в сосудах слизистой и подслизистой оболочек. В 9,5% вен выявлены признаки сладжа и сепарации крови. Так же наблюдаются полнокровие капилляров, вен, неравномерное кровенаполнение артерий, фибриноидное набухание сосудов брыжейки. В 46,7% случаев в брыжейке отмечены кровоизлияния.

Таким образом, у животных, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса, происходили значительные нарушение внутриорганного кровотока, сопровождающиеся изменением кровенаполнения органов. Было отмечено, что во многих органах (печень, почки, желудок, легкие) наблюдаются явления ишемии, проявляющиеся малокровием артерий, что в целом организме отражает явления централизации кровотока. Параллельно с этим происходит увеличение проницаемости сосудов, что проявляется отеками (прежде всего в головном мозге), фибриноидным набуханием стенок сосудов. Грубые нарушения целостности сосудов, проявляющихся кровоизлияниями. Нарушения внутриорганного кровотока у животных в состоянии иммобилизационного стресса также сопровождаются нарушением агрегатного состояния крови в сосудах, что морфологически определяется в виде сепарации крови на плазму и форменные элементы. В большей степени сепарация крови выражена в венозном русле, в меньшей – в артериальном.

При изучении препаратов головного мозга крыс самцов первой опытной группы, которые подвергались ТГЧ-облучению на частотах МСИП оксида азота, были выявлены менее выраженные нарушения в сосудистом русле относительно группы сравнения. Так, у 20% животных не отмечалось гистологических изменений кровотока в головном мозге, характерных для стресса. У этих животных было обнаружено умеренное кровенаполнение сосудов головного мозга без признаков изменения их проницаемости.В тоже времяу 80% животных данной группы выявлено изменение кровенаполнения сосудов головного мозга: полнокровие артерий и вен, неравномерное кровенаполнение капилляров, полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки. При этом в 73,3% случаев отмечены нарушения проницаемости сосудов – расширение периваскулярных и отдельных перицеллюлярных пространств. Однако, сепарации крови в сосудах головного мозга у животных данной группы не обнаружено.

В сердце у животных данной группы было отмечено полнокровие артерий, капилляров и вен. Как в артериях, так и венах сердца, признаков сепарации крови не выявлено.

При исследовании препаратов легких крыс-самцов, подвергнутых ТГЧ-облучению частотами МСИП оксида азота на фоне иммо-

билизационного стресса, в 100% случаев обнаружено полнокровие сосудов, особенно капилляров межальвеолярных перегородок, мелкоочаговые внутриальвеолярные кровоизлияния, лейкостазы в капиллярах межальвеолярных перегородок. При этом признаки фибриноидного набухания стенок сосудов, интерстициальных отеков и сепарации крови отсутствовали.

В печени животных отмечено полнокровие сосудов. Не выявлено сладжирования крови и фибриноидного набухания стенок артерий.

После облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота крыс, находящихся в иммобилизационном стрессе изменений в почках данной группы не обнаружено, в отличие от группы сравнения, в которой отмечалосьвыраженное полнокровие капилляров и вен, неравномерное кровенаполнение артерий, спазм стенок мелких артерий, явления сепарации крови.

При морфологическом исследовании гистологических препаратов ткани желудка крыс-самцов выявлено полнокровие сосудов слизистой оболочки, в подслизистой оболочке имеются умеренный отёк, неравномерное кровенаполнение сосудов. В периваскулярных пространствах обнаружено небольшие скопления лейкоцитов. Неравномерное кровенаполнение сосудов мышечной оболочки. Однако не выявлено малокровия артерий и лейкостазов в сосудах слизистой и подслизистой оболочек. В брыжейке тонкого кишечника у животных первой опытной группы, в отличие от группы сравнения, отсутствовали отек и кровоизлияния.

Таким образом, под влиянием облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота происходит нормализация агрегатного состояния крови в сосудах различных органов, наблюдается частичное восстановление характерных для стресса нарушений внутриорганной гемодинамики. Это проявляется нормализацией кровенаполнения в головном мозге, почках, желудке и брыжейки тонкого кишечника.

При изучении гистологических препаратов головного мозга крыс-самцоввторой опытной группы, подвергнутых облучению волнами терагерцевого диапазона на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц на фоне стресса, наблюдалось умеренное кровенаполнение сосудов. У всех животных данной группы происходило расширение периваскулярных и отдельных перицеллюлярных пространств. В сосудах головного мозга животных данной группы не обнаружено сепарации крови.

В сердце крыс данной группы обнаружено полнокровие сосудов артериального русла, умеренное кровенаполнение капилляров и вен в миокарде, сепарация крови только в 2% вен, в отличие от животных, не подвергавшихся ТГЧ-облучению.

При исследовании гистологических препаратов легких крыс-самцов, подвергнутых облучению волнами терагерцевого диапазона на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц на фоне стресса, в 75% случаев было отмечено умеренное и в 25% случаев повышенное кровенаполнение сосудов. Возникали единичные мелкоочаговые внутриальвеолярные кровоизлияния в 15% случаев. Наблюдалась инфильтрация лимфоцитами и макрофагами межальвеолярных перегородок в 14% случаев. Сепарация крови в венах легких не выражена.

В гистологических препаратах печени животных отмечалось полнокровие артерий и вен в 80% случаев. Неравномерное кровенаполнение сосудов портальных трактов. Малокровие центральных вен выявлено в 20% случаев. Сепарации крови в сосудах печени не наблюдалась.

В почках животных выявлено в 80% случаев умеренное кровенаполнение, в 20% случаях – сниженное кровенаполнение артерий. Обнаружены единичные коллабированные клубочки в среднем 3% от общего числа клубочков. Сепарация крови отмечалась только в 3% вен, в отличии от группы сравнения.

При исследовании гистологических препаратов желудка крыс-самцов отмечается малокровие артерий во всех оболочках стенки желудка. В брыжейке тонкого кишечника животных обнаружено неравномерное кровенаполнение артерий.

Таким образом, под влиянием облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц выявлена частичная нормализация внутриорганной гемодинамики у крыс-самцов в состоянии иммобилизационного стресса. Также было отмечено частичное восстановление кровенаполнения висцеральных органов, в частности в печени, почках и легких не отмечено явлений ишемии, в отличие от группы сравнения. Но при этом сохраняются явления ишемии в стенке желудка и брыжейке тонкого кишечника. У второй

опытной группы менее выражены нарушения проницаемости сосудов, чем у сравнительной группы, не подвергавшихся облучению терагерцевыми волнами, что выражается в уменьшении отеков, в частности в головном мозге. ТГЧ-волны данной частоты оказывают значительное влияние на агрегатное состояние крови в сосудах различных органов. У крыс-самцов при стрессе, подвергнутых ТГЧ-облучению, не обнаружено явлений сепарации крови на плазму и форменные элементы в артериях исследуемых органов, а в венах происходит значительное уменьшение частоты встречаемости сладжа, по сравнению с группой сравнения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием ТГЧ-облучения происходит нормализация агрегатного состояния крови в сосудах различных органов. Это проявляется снижением частоты встречаемости явлений сепарации крови на плазму и формные элементы, снижением повышенной проницаемости сосудов (уменьшение отека мягкой мозговой оболочки и головного мозга, интерстициального отека в легких, брыжейки тонкого кишечника, отсутствие фибриноидного набухания сосудов легких, печени, желудка и брыжейки тонкого кишечника, уменьшением ломкости капилляров и частоты кровоизлияний (отсутствие кровоизлияний в вещество головного мозга и мягкую мозговую оболочку). Под влиянием ТГЧ-волн у крыс-самцов в состоянии стресса частично восстанавливается кровенаполнение висцеральных органов, в частности, в печени, почках и легких – не отмечено явлений ишемии, в отличие от группы сравнения.

Вышеуказанные факты свидетельствуют в пользу значительного влияния электромагнитных волн указанных частот на состояние сосудов, что, возможно, объясняется восстановлением нормального функционирования эндотелиальных клеток и способствует восстановлению продукции ими вазоактивных веществ, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [1,10].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что данные частоты обладают органоспецифичностью, в частности, наиболее значительный корректирующий эффект на гемодинамику сердца был получен при использовании ТГЧ-волн на частотах МСИП оксида азота. Следует отметить, что катехоламины оказывают прямое действие на миокард, вызывая увеличение частоты и силы сердечных сокращений, что приводит к укорочению диастолы и негативно влияет на внутриорганный кровоток в сердце. Кроме того, при избыточном поступлении данных веществ происходит сужение сосудов, увеличивается общее периферическое сопротивление и градиент давления в аорте, что повышает постнагрузку, в первую очередь, на левый желудочек и способствует развитию выявленных нарушений [3]. Анализ литературы свидетельствует, что ТГЧ-волны данной частоты являются важным регулятором стресс-реализующих систем, в частности кортикотропин-рилизинг-фактора, адренокортикотропного гормона, глюкокортикостероидов и катехоламинов [1]. Высокую эффективность в коррекции кровотока в миокарде терагерцевыми волнами на частотах оксида азота, вероятно, объясняетсяих способностью-вызывать снижение уровня катехоламинов и глюкокортикостреоидов в крови у животных в состоянии стресса. Влиянием на концентрацию катехоламинов, также можно объяснить большую эффективность воздействия излучения на частотах оксида азота в коррекции почечной гемодинамики.

В тоже время были обнаружены существенные отличия при изучении гистологических препаратов легких крыс, подвергнутых терагерцевому облучению, которые проявлялись тем, что воздействие волнами на частотах МСИП атмосферного кислорода нарушения кровенаполнения в сосудах данного органа были менее выражены, чем после облучения ТГЧ-волнами на частотах МСИП оксида азота. Это обусловлено тем, что ТГЧ-волны на частотах МСИП атмосферного кислорода способствуют более эффективному восстановлению показателей системной гемодинамики [14].

Выводы:

1. Электромагнитное излучение терагерцевого диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц и на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц оказывает выраженное нормализующее влияние на нарушения кровотока в различных органах у крыс-самцовпри стрессе. Терагерцевые волны данных частот снижают повышенную проницаемость сосудистой стенки, нормализуют агрегатное состояние крови, уменьшают ломкость капилляров и частоту кровоизлияний.

2. Органоспецифичность проявляется тем, что излучение на частотах МСИП оксида азота оказывает большее корректирующее действие

на кровоток в миокарде и почках, а ТГЧ-воздействие на частотах атмосферного кислорода обладает большей эффективностью влиянияна нарушение кровотока в легких.

Литература

1. Иванов А.Н. Изменение активности стресс-реализующих систем организма под влиянием облучения терагерцовыми волнами на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 9. С. 286–289.

2. Иванов А.Н., Бугаева И.О., Куртукова М.О. Структурные особенности эндотелиальных клеток млекопитающих и человека // Цитология. 2016. Т. 58, № 9. С. 657– 665.

3. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, № 4. С. 4–11.

4. Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М., Широков В.Ю., Жданова О.Ю. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45, № 4. С. 34–49.

5. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 2. С. 72–96.

6. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Роль эндотелиальных клеток в ангиогенезе // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136, № 5. С. 492–507.

7. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанов В.В., Великанова Т.С. Профилактика изменений линейной скорости кровотока электромагнитными волнами терагерцевого диапазона на частотах атмосферного кислорода в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-216. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4450.pdf (дата обращения: 16.12.2013).

8. Киричук В.Ф., Бугаева И.О., Куртукова М.О., Иванов А.Н. Электромагнитные волны терагерцевого диапазона на частоте атмосферного кислорода в коррекции нарушений во внутриорганном кровотоке при остром стрессе // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012. № 5. С. 3–9.

References

Ivanov AN. Izmenenie aktivnosti stress-realizuyushchikh sistem organizma pod vliyaniem oblucheniya teragertsovymi volnami na chastotakh oksida azota u belykh krys pri ostrom stresse [Changes in the activity of stress-realizing the systems of the body under the influence of irradiation of terahertz waves at frequencies of nitric oxide in white rats with acute stress]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2012;154(9):286-9. Russian.

Ivanov AN, Bugaeva IO, Kurtukova MO. Strukturnye osobennosti endotelial'nykh kletok mlekopitayushchikh i cheloveka [Structural features of the endothelial cells of mammals and humans]. Tsitologiya. 2016;58(9):657-65. Russian.

Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchin'yan DM. Metody diagnostiki endotelial'noy disfunktsii [Methods of diagnosis of endothelial dysfunction]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2014;13(4):4-11. Russian.

Ivanov AN, Norkin IA, Puchin'yan DM, Shirokov VYu, Zhdanova OYu. Adgezivnye molekuly endoteliya sosudistoy stenki [Adhesion molecules of the endothelium of the vascular wall]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2014;45(4):34-49. Russian.

Ivanov AN, Puchin'yan DM, Norkin IA. Bar'ernaya funktsiya endoteliya, mekhanizmy ee regulyatsii i narusheniya [The barrier function of the endothelium, the mechanisms of its regulation and breach]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015;46(2):72-96. Russian.

Ivanov AN, Puchin'yan DM, Norkin IA. Rol' endotelial'nykh kletok v angiogeneze [The role of endothelial cells in angiogenesis]. Uspekhi sovremennoy biologii. 2016;136(5):492-507. Russian.

Kirichuk VF, Antipova ON, Velikanov VV, Velikanova TS. Profilaktika izmeneniy lineynoy skorosti krovotoka elektromagnitnymi volnami teragertsevogo diapazona na chastotakh atmosfernogo kisloroda v eksperimente [Preventing blood flow velocity changes in the electromagnetic waves of terahertz range at the frequencies of atmospheric oxygen in the experiment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013 [ciuted 2013 Dec 16];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4450.pdf.

Kirichuk VF, Bugaeva IO, Kurtukova MO, Ivanov AN. Elektromagnitnye volny teragertsevogo diapazona na chastote atmosfernogo kisloroda v korrektsii narusheniy vo vnutriorgannom krovotoke pri ostrom stresse [Electromagnetic waves in the terahertz frequency of atmospheric oxygen in the correction of disorders in intraorganic bloodstream during acute stress]. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2012;5:3-

9. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. Характер сдвигов в активности тромбоцитов белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса, под влиянием ТГЧ-облучения на частотах оксида азота // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2004. № 2. С. 49–56.

10. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 3. С. 259–262.

11. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кулапина Е.Г., Креницкий А.П., Майбородин А.В. Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах оксида азота на концентрацию нитритов в плазме крови белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 2. С. 132–134.

12. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Цымбал А.А., Андронов Е.В. Механизм действия терагерцовых волн на частотах оксида азота с физиологической точки зрения // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2009. № 1-2. С. 47–55.

13. Киричук В.Ф., Сухова С.В., Антипова О.Н., Иванов А.Н., Креницкий А.П., Майбородин А.В. Влияние ЭМИ ТГЧ на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения кислорода на функциональную активность тромбоцитов белых крыс в состоянии иммобилизациоиного стресса // Биомедицинская радиоэлектроника. 2008. № 12. С. 41–47.

14. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2015. 291 с.

9. Russian.
Kirichuk VF, Ivanov AN, Antipova ON, Krenitskiy AP, Mayborodin AV, Tupikin VD. Kharakter sdvigov v aktivnosti trombotsitov belykh krys, nakhodyashchikhsya v sostoyanii immobilizatsionnogo stressa, pod vliyaniem TGCh-oblucheniya na chastotakh oksida azota [The nature of changes in activity of platelets the white rats in a state of immobilization stress, influenced TGCH irradiation at frequencies of nitric oxide]. Millimetrovye volny v biologii i meditsine. 2004;2:49-56. Russian.

Kirichuk VF, Ivanov AN, Kiriyazi TS. Vosstanovlenie mikrotsirkulyatornykh narusheniy elektromagnitnym izlucheniem teragertsovogo diapazona na chastotakh oksida azota u belykh krys pri ostrom stresse [Recovery of microcirculatory disorders terahertz electromagnetic radiation at frequencies of nitric oxide in white rats with acute stress]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2011;151(3):259-62. Russian.

Kirichuk VF, Ivanov AN, Kulapina EG, Krenitskiy AP, Mayborodin AV. Vliyanie elektromagnitnogo izlucheniya teragertsovogo diapazona na chastotakh oksida azota na kontsentratsiyu nitritov v plazme krovi belykh krys, nakhodyashchikhsya v sostoyanii immobilizatsionnogo stressa [Influence of terahertz electromagnetic radiation at frequencies of nitric oxide concentration of nitrites in the blood plasma of white rats in a state of immobilization stress]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2010;149(2):132-4. Russian.

Kirichuk VF, Ivanov AN, Tsymbal AA, Andronov EV. Mekhanizm deystviya teragertsovykh voln na chastotakh oksida azota s fiziologicheskoy tochki zreniya [The mechanism of action of terahertz waves at frequencies of nitric oxide from the physiological point of view]. Millimetrovye volny v biologii i meditsine. 2009;1-2:47-55. Russian.

Kirichuk VF, Sukhova SV, Antipova ON, Ivanov AN, Krenitskiy AP, Mayborodin AV. Vliyanie EMI TGCh na chastote molekulyarnogo spektra izlucheniya i pogloshcheniya kisloroda na funktsional'nuyu aktivnost' trombotsitov belykh krys v sostoyanii immobilizatsioinogo stressa [Influence EMR THF at a frequency of molecular spectrum of radiation and absorption of oxygen in the functional activity of thrombocytes of white rats in a state of stress immobilizatsioinogo]. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2008;12:41-7. Russian.

Kirichuk VF, Tsymbal AA. Zakonomernosti i mekhanizmy biologicheskogo deystviya elektromagnitnykh voln teragertsevogo diapazona [Patterns and mechanisms of biological action of electromagnetic waves of terahertz range]. Saratov: Izd-vo Sarat. gos. med. un-ta; 2015. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 55–59
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 55–59

УДК: 616-056.52 DOI: 12737/25240

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

В.Н. КОХНО[*], А.Н.ШМАКОВ[*], В.В. АНИЩЕНКО[*], В.Б. ЧЕРНЯВСКИЙ[**], П.С. ШМЕРКО[**]

[*]ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
ул. Красный проспект 52, г. Новосибирск, 630091, Россия
[**]НУЗ ДКБ на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»,
ул. Владимировский спуск 2а, г. Новосибирск, 630003, Россия

Аннотация. Ожирение в XXI веке приобретает характер эпидемии. В связи с этим хирургия морбидного ожирения становится актуальной в настоящее время. В статье изучены особенности течения послеоперационного периода у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Учитывая патофизиологические особенности пациентов с ожирением, безпиоидная анестезия и анальгезия является методом выбора у данной категории больных. На основании анализа показателей гемодинамики, оценки болевого синдрома с помощью числовой рейтинговой шкалы сделан вывод, что селективный агонист α-2 адренорецепторов дексмедетомидин в комбинации с нефопамом более эффективен для купирования послеоперационного болевого синдрома, чем опиоидный анальгетик центрального действия в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом. В статье приведены данные о динамике цитокинов на этапах периоперационного периода. Рекомендации рассчитаны для использования в мультидисциплинарной команде специалистов.

Ключевые слова: морбидное ожирение, боль, бариатрическая хирургия, дексмедетомидин, интерлейкины, нефопам.

POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AFTER BARIATRIC SURGERY

V.N. KOHNO[*], A.N. SHMAKOV[*], V.V. ANISHENKO[*], V.B. CHERNYVSKI[**], P.S. SHMERKO[**]

[*]NUZ Railway hospital on station Novosibirsk-Main JSC «RZD»,
Vladimirovsky spusk str., 2a, Novosibirsk, 630003, Russia
[**]GBOY VPO «Novosibirsk State Medical University» MZ RF, Red Avenue str., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract. At the XXI century the obesity is becoming an epidemic. In this regard, surgery for morbid obesity becomes relevant at the present time. The article presents the peculiarities of the postoperative period in patients with morbid obesity after bariatric surgery. Considering the patho-physiological characteristics of patients with obesity, a nonopioid anesthesia and analgesia is the method of choice in these patients. Based on the analysis of hemodynamic parameters, assessment of pain syndrome by using a numeric rating scale the authors concluded that the selective agonistα-2 adrenergic dexmedetomidine in combination with nefopam is more effective for relief of postoperative pain in comparison with an opioid analgesic central action in combination with non-steroidal anti-inflammatory drug. The article presents data on the dynamics of cytokines on the stages of the perioperative period. The developed recommendations are for use in a multidisciplinary team of specialists.

Key words: morbid obesity, pain, bariatric surgery, dexmedetomidine, interleukine, nefopam.

Введение. По данным ВОЗ, в 2008 году около 500 миллионов взрослого населения планеты имели *индекс массы тела* (ИМТ) 30 кг/м² и более [1]. Общеизвестно, что ожирение способствует развитию метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим появился интерес к коррекции массы тела хирургическими методами («бариатрическая хирургия»). Есть основания считать, что бариатрическая коррекция морбидного ожирения снижает активность опухолевого роста, поддерживает состояние

компенсации при хронической сердечной недостаточности, снижает агрессивность гипертонических кризов, способствует благоприятному течению сахарного диабета [2]. Поскольку ожирение сопровождается выраженными функциональными расстройствами и изменениями во всех системах организма, пациенты с высоким ИМТ представляют группу риска периоперационных осложнений. Наиболее важным аспектом проблемы предотвращения реализации периоперационных рисков у пациентов с ожирением является оптимизация обезболивания. Имеются сведения об использование агониста α-2-адренорецепторов дексмедетомидина для послеоперационного обезболивания пациентов с морбидным ожирением. Дексмедетомидин обладает седативным и анальгетическим действиями, при этом не приводит к значимому угнетению дыхания и обеспечивает опиоидсберегающий эффект [3-5]. Однако, остается неизученным комбинации этого препарата с другими анальгетиками.

Цель исследования – изучить эффективность послеоперационного обезболивания у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций на основе комбинации препаратов с различной анальгетической активностью.

Материалы и методы исследования. В проспективное рандомизированное исследование включено 48 пациентов с ожирением. Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие пациентов на участие в эксперименте, индекс массы тела более 35 кг/м², выполнение лапароскопических операций по поводу ожирения. Критерий исключения: отказ пациентов от участия в исследовании. Методом «конвертов» все участники были распределены случайным образом в 2 группы в зависимости от способа купирования послеоперационного болевого синдрома. В первой группе (19 пациентов) с целью обезболивания проводилась инфузия *нефопама* в течение 1 часа по 20 мг через каждые 6 часов (суммарная доза за сутки 80 мг) и дексмедетомидина в виде постоянной инфузии в дозе 0,2-1,4 мкг/кг/мин. Во второй группе (29 пациентов) в послеоперационном периоде с целью обезболивания назначался *кеторолак* 90 мг/сутки и промедол по требованию. По критерию Шапиро-Уилкса распределение данных в группах резко отличалось от нормального, поэтому для статистического анализа использованы только непараметрические критерии. В табл. 1 представлена характеристика и распределение участников исследования по группам.

Таблица 1

Характеристика и распределение пациентов в группы в зависимости от способа купирования послеоперационного болевого синдрома

Критерии		Группа I (n=19)	Группа II (n=29)
Возраст, лет ($M\pm\sigma$)		40,5±17,5	42,5±15,5
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м² ($M\pm\sigma$)		49,03±10,97	52,5±10,5
Половой признак	Мужчины	4	8
	Женщины	15	21
Объем операции	Лапароскопическая «рукавная» резекция желудка	9	23
	Лапароскопия, гастрошунтирование	10	6
Сопутствующая патология	Гипертоническая болезнь	15	28
	Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)	13	23
	Стеатогепатит	14	14
	Варикозная болезнь вен нижних конечностей	10	13
	Нарушение толерантности к углеводам	8	11
	Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	7	6

При сравнении средних величин по критерию Ньюмена – Кейлса, а дискретных величин по критерию «χ^2», статистически значимых различий в группах не обнаружено (табл. 1).

У всех пациентов использована единая методика анестезиологического обеспечения. Премедикация: *фентанил* 100 мкг, *дексаметазон* 4 мг и *ондансетрон* 4 мг для профилактики синдрома послеоперационной тошноты и рвоты. Вводный анестезия *пропофолом* в дозе 2 мг/кг идеальной массы тела. Интубация трахеи после введения *сукцинилхолина* 2 мг/кг идеальной массы тела. В дальнейшем миорелаксантом выбора был *рокурония бромид*. Поддержание анестезии: *фентанил, севофлюран* по полузакрытому контуру при потоке свежего газа 2 л/мин, МАК-50 *севофлюрана* считали 1,3 объёмных процента. Для упреждающей анальгезии послеоперационного периода использовали

трамадол 100 мг внутримышечно за 15 мин. до конца операции. Экстубация трахеи осуществлялась на операционном столе после реверсии нейромышечного блока *сугаммадексом* 200 мг.

Таблица 2

Показатели системной гемодинамики и субъективной оценки боли на этапах послеоперационного периода в выделенных группах ($M\pm\sigma$)

Показатели	Время после окончания операции (часы)					
	6		12		24	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
АД систолическое (мм.рт.ст.)	138±12*	159±24	132,5±7,5*	147±12[!]	131,5±10,5	138,5±11,5[!]
АД диастолическое (мм.рт.ст.)	88,5±11,5	94±16	84±14	91,5±13,5	83±10	85±15
АД среднее (мм.рт.ст.)	104,5±9,5*	114±13	99,5±11,5*	109,5±11,5	97,5±8,5	104,5±11,5[!]
ЧСС, мин$^{-1}$	85±5	88,5±19,5	79,5±6,5	86±15	78±9	78,5±14,5
Числовая рейтинговая шкала боли (баллы)	3±2*	4,5±1,5	Не оценивали		2±1	2,5±1,5[!]

Примечание: * – статистически значимое межгрупповое отличие от показателя в группе II на данном этапе; [!] – статистически значимое отличие от первого этапа. Критерий Ньюмена – Кейлса, $p<0,05$

Исследование выполняли в первые сутки послеоперационного периода. Показатели, косвенно характеризующие системную гемодинамику (табл. 2), регистрировали через 6, 12 и 24 час после операции. Интенсивность боли на этапах 6 и 24 час послеоперационного периода оценивали по числовой рейтинговой шкале боли.

На этапах: до операции (этап 1), через 4-6 час после операции (этап 2) и через сутки после оперативного вмешательства (этап 3) регистрировали гликемию. В выборках 6 человек из группы I (подгруппа 1) и 13 человек из группы II (подгруппа 2), полученных с использованием генератора случайных чисел, для оценки интенсивности послеоперационного воспаления исследовали содержание в плазме *интерлейкинов 1 и 6* (ИЛ1, ИЛ6), *С-реактивного белка* («*С*»-РБ).

Результаты и их обсуждение. После выполнения однофакторного дисперсионного анализа показатели, характеризующие системную гемодинамику и интенсивность боли, сравнивали по критерию Ньюмена-Кейлса (табл. 2). Как видно, уже после первого введения *нефопама* систолическое АД в группе II было существенно выше, чем в группе I. В динамике этот показатель в группе I не изменился, а в группе II статистически достоверно снижался, и к исходу первых суток послеоперационного периода значения стали сопоставимыми. Аналогичные изменения характеризовали значения и динамику среднего АД. Диастолическое АД и частота сердечных сокращений, как в группах, так и на этапах, статистически значимых отличий не имели. Можно предполагать, что сочетание центрального α-2 адреномиметика (*дексмедетомидина*) с центральным анальгетиком *нефопамом* нивелировало симпатомиметическую активность последнего и являлось синергическим по анальгетическому эффекту. Более высокое качество обезболивания по значениям числовой рейтинговой шкалы боли при использовании данной комбинации отмечено к шестому часу послеоперационного периода. Качество анальгезии при использовании кеторолака и промедола было статистически значимо ниже, вероятно за счёт длительного скрытого периода, свойственного НПВС. К исходу суток различия значений числовой рейтинговой шкалы боли полностью нивелированы.

Уровни гликемии представлены в табл. 3. Межгрупповых отличий не зафиксировано. Гликемия постепенно повышалась от этапа к этапу, уже через 4-6 часов после операции значимо превышая предоперационный уровень, но не выходя за пределы «стресс-нормы», обычно принимаемой как 5,0-9,0 ммоль/л.

Таблица 3

Гликемия у пациентов в выделенных группах на этапах исследования ($M\pm\sigma$)

Этапы исследования	Гликемия (ммоль/л)	
	Группа I (N=19)	Группа II (N=29)
1	5,3±0,7	5,35±1,25
2	7,85±1,25*	7,75±2,85*
3	8,25±1,55*	6,8±2,9

Примечание: * – статистически значимое отличие от предыдущего этапа. Критерий Ньюмена – Кейлса, $p<0,05$

Уровни цитокинов ИЛ1, ИЛ6 и «*С*»-РБ, а также возможные корреляционные связи меж-

ду этими показателями, характеризующими начало воспалительного ответа, предприняли для проверки гипотезы, сформулированной следующим образом: «использование для послеоперационной анальгезии нестероидных противовоспалительных средств не изменяет соотношения цитокинов и белков острой фазы воспаления в раннем послеоперационном периоде».

В табл. 4 представлены значения исследуемых факторов.

Таблица 4

Значения цитокинов (ИЛ1, ИЛ6) и белка острой фазы воспаления («С»-РБ) у пациентов в выделенных группах на этапах исследования ($M\pm\sigma$)

Группы	Этапы	ИЛ1 (пг/мл)	ИЛ6 (пг/мл)	«С»-РБ (мг/мл)
подгруппа 1 (*N*=6)	1	1,97±1,14	4,48±3,19	11,33±11,33
	2	2,39±0,83	23,28±10,63	10,5±11,55
	3	1,78±0,847	24,45±30,97	56,33±43,03*
подгруппа 2 (*N*=13)	1	1,92±1,07	2,37±1,36	5±6,49
	2	2,15±1,22	7,65±4,86*!	4,39±6,02!
	3	2,79±3,26	15,25±9,03*	18,77±14,74*!

Примечание: * – статистически значимое отличие от предыдущих этапов. Критерий Ньюмена-Кейлса; $p<0,05$. ! – статистически значимое отличие от аналогичного этапа в подгруппе 1 . Критерий Манна-Уитни

Несмотря на визуальное различие средних значений, большой вариационный размах не позволял считать разницу статистически значимой. Из таблицы видно, что существенных различий по уровню ИЛ1 в подгруппах не было, а уровень ИЛ6 был значимо выше в подгруппе 1 только на этапе 2 (T=96,0; p=0,002). «*С*»-РБ в подгруппе 1 на этапах 1 и 2 был несколько выше нормы, причём на этапе 2 значимо выше, чем в подгруппе 2 (T=84,0; p=0,031); в обеих подгруппах «*С*»-РБ статистически значимо повысился к этапу 3, причём в подгруппе 1 существенно выше, чем в подгруппе 2 (T=83,0; p=0,047).

Корреляционный анализ с применением рангового критерия Спирмена показал отсутствие корреляционных связей в парах: ИЛ1 / «*С*»-РБ и ИЛ6 / «*С*»-РБ в обеих подгруппах. Корреляционные соотношения между интерлейкинами были более существенны (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционные связи между ИЛ1 и ИЛ6 в выделенных подгруппах

Этапы	Подгруппа 1		Подгруппа 2	
	R	*p*	*R*	*p*
1	0,657	>0,05	0,232	0,437
2	-0,771	>0,05	0,424	0,146
3	0,614	>0,05	0,659	0,016

Как видим, в подгруппе 1 коэффициенты ранговой корреляции отражали умеренную связь между интерлейкинами, причём на этапе 2 связь была отрицательной. Поскольку повышение уровня ИЛ1, как провоспалительного агента, повышающего активность *Т*- и *В*-лимфоцитов и фагоцитоза, опережает прирост других цитокинов, а повышение активности ИЛ6 связывается с регуляцией созревания антител, такая корреляция выглядит естественно. О статистической значимости корреляции судить нельзя ввиду малочисленности подгруппы. В подгруппе 2 на этапах 1 и 2 корреляционные связи практически отсутствовали, но к этапу 3 умеренная связь достоверно восстановлена. Таким образом, применение нестероидного противовоспалительного средства (*кеторолак*) в раннем послеоперационном периоде приводило к снижению прироста «*С*»-РБ и нарушению количественных соотношений между цитокинами ИЛ1 и ИЛ6. Рассматриваемая гипотеза была отвергнута.

Заключение. Комбинация *дексмедетомидина* с *нефопамом* обеспечивала достаточный анальгетический эффект после бариатрических операций, причём отмечено более быстрое наступление анальгезии, чем при использовании комбинация *кеторолака* с *промедолом*.

Комбинация дексмедетомидина с *нефопамом*, в отличие от кеторолака в сочетании с промедолом, не нарушала соотношения интерлейкинов 1 и 6 и не явилась фактором супрессии острой фазы послеоперационного воспалительного ответа. Можно предположить, что отказ от нестероидных противовоспалительных средств в пользу *нефопама* в сочетании с *дексмедетомидином* в послеоперационном периоде будет способствовать снижению риска послеоперационных осложнений воспалительного характера.

Литература

1. Malik V.S., Willett W.C., Hu F.B. Global obesity: trends, risk, factors and policy implications // Nat Rev Endocrinol. 2013. Vol. 9. P. 13–27.
2. Long-term mortality after gastric bypass surgery / Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357(8). P. 753–761.
3. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass / Bakhamees H.S., El-halafawy Y.M., Elkerdawy H.M. [et al.] // MiddleEast J Anesthesiol. 2007. Vol. 19, №3. P. 537–551.
4. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables / Tufanogullari B., White P.F., Peixoto M.P. [et al.] // AnesthAnalg. 2008. Vol. 106, №6. P. 1741–1748.
5. Venn R.M., Hell J., Grounds R.M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care // Crit Care. 2000. Vol. 4, №5. P. 302–308.

References

Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk, factors and policy implications. Nat Rev Endocrinol. 2013;9:13-27.

Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N. Engl. J. Med. 2007;357(8):753-61.

Bakhamees HS, El-halafawy YM, Elkerdawy HM, et al. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. MiddleEast J Anesthesiol. 2007;19(3):537-51.

Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. AnesthAnalg. 2008;106(6):1741–8.

Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care. 2000;4(5):302-8.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 60–64

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 60–64

УДК: 61.612.1.13.133 DOI: 12737/25241

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ КОБАЛЬТОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Д.Х. ОГАНЕСЯН[*], В.Б. БРИН[*,**], О. Т. КАБИСОВ[**]

[*]ГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия
[**]ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН,
ул. Пушкинская, 47, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания Россия

Аннотация. Цель исследования работы заключается в изучении особенностей изменения параметров системной гемодинамики под влиянием хлорида кобальта в условиях гипокальциемии, вызванной удалением паращитовидных желёз. Экспериментальную гипокальциемию у крыс линии Вистар создавали путем паратиреоидэктомии. Хлорид кобальта вводили внутрижелудочно с помощью зонда, и подкожно, в дозе 2 мг/кг ежедневно на протяжении одного месяца. По истечении времени эксперимента исследовали функциональное состояние сердечной сосудистой системы, определяя основные параметры системной гемодинамики. Определялись следующие показатели: артериальное давление – инвазивно (кровавым способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера. Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор. Показания регистрировались с помощью монитора *МХ*-04. Рассчитывалось среднее артериальное давление по специальной формуле, частота сердечных сокращений – с помощью хирургического монитора; по специальным формулам рассчитывались сердечный индекс , ударный индекс и удельное периферическое сосудистое сопротивление. Исследования показали, что при подкожном и внутрижелудочном введении хлорида кобальта наблюдаются изменения параметров системной гемодинамики, которые проявляются в виде артериальной гипертензии. При экспериментальной гипокальциемии, вызванной паратиреоидэктомией, подкожное введение металла вызывает достоверно меньшую гипертензивную реакцию. В группе с внутрижелудочным введением металла на фоне гипокальциемии, изменения не были выраженными.

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид кобальта, гемодинамика, гипокальциемия.

EXPERIMENTAL HYPOCALCEMIA EFFECT ON PARAMETERS OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS AT THE COPPER SULFATE INTOXICATION

D.H. OGANESYAN[*], V.B. BRIN[*,**], O.T. KABISOV [**]

[*]North Ossetia State Medical Academy,
Pushkinskaya st., 40, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Russia
[**]Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Pushkinskaya st. 47, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania, Russia

Abstract. The research purpose is to study the characteristics of changes in systemic hemodynamics parameters under the influence of cobalt chloride in conditions of hypocalcaemia caused by the removal of the parathyroid glands. Experimental hypocalcaemia in Wistar rats was created by parathyroidectomy. Cobalt chloride was introduced intragastrically via a probe and subcutaneously, at a dose of 2 mg / kg daily for one month. At the end of the experiment the authors investigated the functional state of the cardiovascular system, the main parameters of systemic hemodynamics. There are the following parameters: blood pressure - invasively (bloody way) by introducing into the femoral artery of a plastic catheter. To measure a minute volume of blood through the left common carotid artery, the Thermistor was administered in the aortic arch. Indications were recorded on the MX-04 monitor. Mean arterial pressure was calculated by a special formula, heart rate - with a surgical monitor. Special formulas are calculated cardiac index, stroke index and the specific peripheral vascular resistance. Studies have shown that subcutaneous and intragastric administration of cobalt chloride caused changes in parameters of systemic hemodynamics, which ma-

nifested in the form of hypertension. In the experimental hypocalcaemia caused by parathyroidectomy, subcutaneous administration of metal produced less significant hypertensive reaction. In the group with intragastric administration of metal on the background of hypocalcaemia, the changes were not pronounced.

Key words: heavy metals, cobalt chloride, hemodynamics, hypocalcemia.

Кальций – один из наиболее важных макроэлементов для жизнедеятельности человека. У взрослого человека в организме содержится около 1-2 кг кальция, который находится преимущественно в костной ткани. Он поступает в организм с пищей и далее используется для обеспечения роста и развития костной ткани, участия в сокращении миокарда, скелетных и гладких мышц. Ионы кальция служат посредниками во внутриклеточной передаче сигналов, участвуют в обеспечении системы внутриклеточного транспорта, в синаптической передаче и других жизненно важных процессах.

Одним из многочисленных механизмов токсического действия тяжелых металлов на организм является их способность замещать кальций в специфических физиологических процессах. Экспериментальными исследованиями установлено, что повышенное содержание кальция в пищевом рационе препятствует проникновению и накоплению свинца в органах и тканях, способствует усиленному выведению его из организма с мочой, в значительной степени ослабляя его токсическое действие на организм, что говорит о протекторной активности кальция в условиях свинцовой интоксикации [4]. Что же касается публикаций о протекторном влиянии кальция на развитие кобальтовой интоксикации можно отметить их малое количество.

В поддержании гомеостазиса кальция принимают участие три основных кальций регулирующих гормона: паратгормон, кальцитонин и кальцитриол. Физиологическое эффекты паратгормона направлены на сохранение кальция в организме и увеличение его концентрации в плазме крови. Эти эффекты обусловлены стимуляцией резорбции кальция из костей, увеличением реабсорбции кальция в почках и ускорения образования кальцитриола в почках [2]. Постоянство концентрации кальция в организме является одной из жестких констант, при нарушении которой развиваются различные патологические процессы. В условиях гипокальциемии со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться желудочковые аритмии, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков и остановка сердца [3,9].

Кобальт относится к группе микроэлементов, т.е. является жизненно важным для функционирования различных систем организма. Вместе с тем, в избытке, как и многие другие элементы или более сложные вещества, он для организма токсичен и даже может быть губителен. Существуют определенные диапазоны концентраций, в которых микроэлементы, в том числе металлы и, в частности, кобальт, необходимы живым организмам [7,10].

Физиологические и патофизиологические эффекты кобальта разнообразны. Есть сведения о влиянии его на метаболизм углеводов и липидов, на функцию щитовидной железы, состояние миокард. Кобальт может способствовать развитию опухолей, он даже внесён в перечень канцерогенных агентов *IARC* (Агентства по исследованию рака Международной Организации Здравоохранения) [1,5,8,11].

Повышенное поступление кобальта оказывает значительное влияние на параметры системной гемодинамики, об этом свидетельствует ряд научных трудов. Есть сведения о гипертензивном действии кобальта [6]. Так же имеются данные о том, что кобальт обладает вазоконстрикционным и вазодилатационным действием. Больше свидетельств вазодилатационного влияния, хотя в экспериментах по искусственному жизнеобеспечению изолированной почки крысы наблюдали резкую вазоконстрикцию при добавлении хлористого кобальта в циркулирующий раствор [10].

Цель исследования – изучение функционального состояния сердечно сосудистой системы, в условиях экспериментальной гипокальциемии при подкожном и внутрижелудочном путях введения кобальта.

Материалы и методы исследования. Работа была выполнена на 75 крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г. Эксперименты проводились в 5 группах животных: 1-ая группа – интактные крысы, 2-ая группа – животные с подкожным (п/к) введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг, 3-я группа – животные с п/к введением кобальта в дозе 2 мг/кг и с эксперимен-

тальной гипокальциемией, 4-ая группа – с внутрижелудочным (в/ж) введением металла в дозе 2 мг/кг, 5-ая группа – крысы с в/ж введением металла и создаваемой гипокальциемией.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный.

Модель гипокальциемия создавалась путем хирургического удаления паращитовидных желез у экспериментальных животных. Через 1,5 месяца после паратиреоидэктомии определяли уровень кальция в плазме крови и отбирали животных с наиболее выраженной гипокальциемией для дальнейших экспериментов.

По истечении времени эксперимента (30 дней) исследовали функциональное состояние сердечной сосудистой системы, определяя основные параметры системной гемодинамики. При проведении экспериментов руководствовались статьей 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 г. № 267).

Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Животные находились под тиопенталовым наркозом. Определялись следующие показатели: артериальное давление – инвазивно (кровавым способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10% раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА». Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объёмом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризуемую правую ярёмную вену. Кривые термодилюции регистрировались на самописце ЭПП-5. Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04. Рассчитывалось *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 рассчитывались [5] *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ) и *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС). Статистическая обработка результатов исследования, учитывая нормальное распределение рядов сравнения, проводилась с применением критерия «*t*» Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm* 6.1. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05.

Результаты и их обсуждение. Определение показателей системной САД по сравнению с интактной группой животных, что было обусловлено достоверным увеличением удельного периферического сосудистого сопротивления. Аналогичная картина наблюдалась и в группе с внутрижелудочным введением металла.

Таблица

Влияние гипокальциемии на показатели системной гемодинамики в условиях кобальтовой интоксикации

Условия опыта	Стат показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100 г)	УИ (мл/100 г)	УПСС (усл. ед)
1-я группа Фон	*M±m*	103,3±0,81	380±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
2-я группа *Co* п/к 2 мг	*M±m*	123,8±2,11	419±7,74	40,60±1,26	0,096±0,003	2,45±0,081
	p	**)	*)	*)	*)	*)
3-я группа *Co* п/к 2 мг + гипокальциемия	*M±m*	114,2±2,136	387±10,83	41,19±1,237	0,106±0,003	2,23±0,091
	p	#)!!)	#)!!)	**)##)	**)##)	##)
4-я группа *Co* в/ж 2 мг	*M±m*	127,8±2,78	420,2±3,96	40,87±1,20	0,097±0,003	2,53±0,124
	p	**)	**)	**)#)	**)#)	**)!!)
5-я группа. *Co* в/ж 2 мг + гипокальциемия	*M±m*	131,2±2,19	402±4,89	42,92±1,059	0,106±0,002	2,45±0,076
	p	**)!!)	**)#)!!)	**)!!)	**)#)!!)	**)!!)

Примечание: (*) – достоверное (p<0,001) изменение по сравнению с фоном;
(**) – достоверное (p<0,05) изменение по сравнению фоном;
(#) – достоверное (p<0,001) изменение по сравнению с группой №2;
(##) – достоверное (p<0,05) изменение по сравнению группой №3;
(!!) – достоверное (p<0,05) изменение по сравнению группой №4

В условиях подкожного и внутрижелудочного введения металла происходило изменение насосной функции сердца, что характеризовалось снижением сердечного индекса вследст-

вие уменьшения ударного индекса относительно значений интактного контроля. Увеличение частоты сердечных сокращений у экспериментальных животных, получавших хлорид кобальта относительно фоновых значений может свидетельствовать об активации симпатического влияния на сердце в условиях хронической кобальтовой интоксикации.

Чуть иная картина наблюдалась в группе животных с экспериментальной моделью гипокальцемии при введении хлорида кобальта. Пониженная концентрация кальция в крови в условиях подкожного введения кобальта приводит к снижению среднего артериального давления по сравнению с группой животных, изолированно получавших хлорид кобальта, что было обусловлено наличием менее выраженных изменений удельного периферического сосудистого сопротивления. Одновременно с этим происходило восстановление сердечного и ударного индексов относительно значений группы животных, получавших изолированное подкожное введение хлорида кобальта, что позволяет говорить об улучшении насосной функции сердца в условиях гипокальциемии. В группе с экспериментальной моделью гипокальциемии, и с внутрижелудочным введением хлорида кобальта не наблюдались изменения параметров при сравнении с группой изолированно получающих кобальт.

Выводы:

1. По результатам исследования можно отметить, что при подкожном и внутрижелудочном введении хлорида кобальта наблюдается изменения параметров системной гемодинамики, которые проявляются в виде артериальной гипертензии.

2. При экспериментальной гипокальциемии, вызванной паратиреоидэктомией, подкожное введение металла вызывает достоверно меньшую гипертензивную реакцию.

3. В группе с внутрижелудочным введением металла на фоне гипокальциемии, изменения не были выраженными.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.

2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л. Обмен кальция, витамина Д3 и мочекаменная болезнь // Клиницист. 2006. № 4. С. 74–76.

3. Архипова Н.Н. Роль тиреокальцитонина и паратиреоидного гормона в сохранении фосфатно-кальциевого гомеостаза // Практическая медицина. 2008. №27. С. 25–27.

4. Ахполова В.О., Брин В.Б. Сравнительная характеристика влияния внутрижелудочного и подкожного введения ацетата свинца на функции почек в условиях экспериментального гипервитаминоза Д // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, №4. С. 164–165.

5. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Изд-во Ростовского университета, 1984.

6. Брин В.Б., Митциев А.К., Кабисов О.Т., Митциев К.Г. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии у экспериментальных животных. Патент 2462762 Российская Федерация; опубл. 27.09.2012 Бюл.

References

Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. Mikroelementozy cheloveka. Moscow: Meditsina; 1991. Russian.

Alyaev YuG, Vinarov AZ, Demidko YuL. Obmen kal'tsiya, vitamina D3 i mochekamennaya bolezn' [Exchange of calcium, vitamin D3 and urolithiasis]. Klinitsist. 2006;4:74-6. Russian.

Arkhipova NN. Rol' tireokal'tsitonina i paratireoidnogo gormona v sokhranenii fosfatno-kal'tsievogo gomeostaza [The role of calcitonin and parathyroid hormone in maintaining phosphate-calcium homeostasis]. Prakticheskaya meditsina. 2008;27:25-7. Rus-sian.

Akhpolova VO, Brin VB. Sravnitel'naya kharakteristika vliyaniya vnutrizheludochnogo i podkozhnogo vvedeniya atsetata svintsa na funktsii pochek v usloviyakh eksperimental'nogo gipervitaminoza D [Comparative characteristic of the influences of intrastomach and subdermal entering of the the acetate lead on functions bud in condition experimental vitamin-rich D]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):164-5. Russian.

Brin VB, Zonis BYa. Fiziologiya sistemnogo krovoobrashcheniya. Izd-vo Rostovskogo universiteta; 1984. Russian.

Brin VB, Mittsiev AK, Kabisov OT, Mittsiev KG; inventors. Sposob modelirovaniya khro-nicheskoy toksicheskoy arterial'noy giper-tonii i kardiopatii u eksperimental'nykh zhivotnykh [The method of modeling chronic toxic hypertension and cardiomyopathy in experimental animals]. Russian Federation pa-tent RU

№ 27.

7. Калиман П.А., Беловецкая И.В. Влияние хлорида кобальта на активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крысы // Биохимия. 1986. Т. 51, № 8. С. 1307– 1308.

8. Львова Г.Н., Чопикашвили Л.В., Васильева И.М. Защитные действия аскорбиновой кислоты в клетках людей, контактирующих с хлоридом кобальта // Генетика. 1990. № 7. С. 1316–1319.

9. Смирнов А.В., Эмануэль В.Л., Волков М.М., Каюков И.Г. Гомеостаз кальция и фосфора: норма и патология // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. № 5. С. 32–43.

10. Циммерман М. Микроэлементы в медицине. Москва: Арнебия, 2006. 232 с.

11. Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements // Ann. Clin. Biochem. 1996. Vol. 33. P. 486–510.

2462762; 2012. Russian.

Kaliman PA, Belovetskaya IV. Vliyanie khlorida kobal'ta na aktivnost' klyuchevykh fermentov metabolizma gema v pecheni krysy [Effect of cobalt chloride on the activity of key enzymes of the heme metabolism in rat liver]. Biokhimiya. 1986;51(8):1307-8. Russian.

L'vova GN, Chopikashvili LV, Vasil'eva IM. Zashchitnye deystviya askorbinovoy kisloty v kletkakh lyudey, kontaktiruyushchikh s khloridom kobal'ta [Protective action of ascorbic acid to human cells in contact with the cobalt chloride]. Genetika. 1990;7:1316-9. Russian.

Smirnov AV, Emanuel' VL, Volkov MM, Kayukov IG. Gomeostaz kal'tsiya i fosfora: norma i patologiya [Homeostasis of calcium and phosphorus: norm and pathology]. Kliniko-laboratornyy konsilium. 2010;5:32-43. Russian.

Tsimmerman M. Mikroelementy v meditsine [Trace elements in medicine]. Moscow: Arnebiya; 2006. Russian.

Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. Ann. Clin. Biochem. 1996;33:486-510.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 65–70

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 65–70

УДК: 616-001.37 DOI: 12737/25242

ВЛИЯНИЕ ПЕРОКСИРЕДОКСИНА 6 И ПАРАКРИННЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КОЖИ КРЫСЫ ПРИ ХИМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ

А.В. КОЧКИНА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина. 98, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Статья посвящена совместному и отдельному влиянию препаратов паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток и пероксиредоксина 6 на течение химического ожога кожи. Рассмотрены эффекты воздействия используемых препаратов на процесс регенерации кожи после аппликаций трихлоруксусной кислотой. Оценку результатов проводили на основе визуального осмотра в течение 7 суток с момента ожога. Помимо этого, через 24 часа после нанесения ожога определялась относительная концентрация маркера клеточной пролиферации *Ki*-67 и маркера апоптоза *Cas* 3, а так же уровень цитокинов в тканях. Концентрация *Ki*-67 была намного выше в группах с лечением. Относительная концентрация *Cas* 3 в группах с лечением ниже относительно контрольной группы. Была показана высокая эффективность применения пероксиредоксина 6 при лечении химического ожога, что связано с подавлением данным ферментом-антиоксидантом окислительного стресса. Исходя из результатов анализа профиля цитокинов, сделан вывод о том, что в группе с совместным применением пероксиредоксина 6 и паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток активнее всего проходят процессы клеточной пролиферации и заживления ткани, так как общий уровень цитокинов стимулирующих воспаление в данной группе снижен.

Ключевые слова: химический ожог, пероксиредоксин 6, регенерация кожи, паракринные факторы мезенхимальных стволовых клеток.

EFFECT OF PEROXIREDOXINS 6 AND PARACRINE FACTORS OF MESENCHYMAL STEM CELLS ON THE CYTOKINE PROFILE RAT SKIN IN CHEMICAL BURNS

A.V. KOCHKINA

Tula State University, Prospect Lenina 98, Tula, 300012, Russia

Abstract: The article is devoted to joint and individual influence of paracrine factors of mesenchymal stem cells and peroxiredoxin 6 for chemical skin burns. The author presents the effects of exposure to the drugs used in the process of skin regeneration after trichloroacetic acid applications. The results were evaluated based on visual observation for 7 days after burn. Besides, 24 hours after application of the burn was determined relative concentration of the cell proliferation marker Ki-67 marker and apoptosis Cas 3, as well as the level of cytokines in the tissue. Ki-67 concentration was higher in the treatment group. Relative concentration Cas 3 treatment groups with respect to the control group below. It was shown the high efficiency of peroxiredoxin 6 for the treatment of chemical burns, which is associated with the suppression of this enzyme-antioxidant oxidative stress. Based on the results of analysis of the profile of cytokines, the author concluded that the combined treatment group peroxiredoxin 6 and paracrine factors of mesenchymal stem cells are most active cell proliferation and tissue healing processes, as the total level of cytokines stimulate inflammation in this group was reduced.

Key words: chemical burn, peroxiredoxin 6, skin regeneration, paracrine factors of mesenchymal stem cells.

Химические ожоги возникают в результате попадания на кожу агрессивных химических веществ, таких как кислоты, щелочи. Степень повреждения зависит от его концентрации и длительности контакта. Химический ожог сопровождается мощным окислительным стрессом, развитием воспалительного процесса, интенсивным некрозом и апоптозом клеток эпи-

телия. Один из важных факторов лечения ожога — обеспечение адекватных комфортных условий для собственной регенерации [1,2,6,7].

В коже антиоксидантная система представлена набором ферментов-антиоксидантов, основным из которых является *пероксиредоксин 6* (*Prx* 6). Ранее была показана высокая эффективность применения *Prx* 6 при лечении ряда патологий (ожоги трахеи, резаные раны, ишемически/реперфузионные поражения почки и кишечника, повреждения кожи после УФ-облучения) [3,5,11,12]. Причем, локализация экзогенного *Prx* 6 такая же, как и эндогенного [4]. Использование экзогенного *Prx* 6 нейтрализует окислительный стресс, возникающий при повреждении ткани.

Эффективное применение факторов роста в регенеративной медицине показано при восстановлении костной, соединительной, эпителиальной тканей. Паракринные факторы *мезенхимальных стволовых клеток* (МСК) обладают прогенераторным, антивоспалительным и антиапоптотическим действием [8,9], что способствует ускорению восстановления поврежденной ткани при химическом ожоге.

Следовательно, оптимальными условиями восстановления эпидермиса кожи после химического ожога являются: нейтрализация окислительного стресса и интенсификация процессов регенерации в коже. Целью данной работы является оценка эффективности влияния препаратов на основе паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток и пероксиредоксина 6 на регенерацию кожи при химическом ожоге.

Цель исследования – являлось определение уровня цитокинов в коже крысы при химическом ожоге при лечении пероксиредоксином 6 и паракринными факторами МСК.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы: 1. Рекомбинантный человеческий пероксиредоксин 6 был получен в лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки РАН. 2. Белки из культуральной среды мезенхимальных стволовых клеток свиньи были получены в НИИ им. Склифосовского. Эти белки представляют собой набор паракринных факторов культивируемых стволовых клеток, среди них обнаружены различные факторы роста, а также большое количество интерлейкина 6.

Исследование заключалось в изучении процессов репарации на модельной ожоговой ране животных. Химический ожог моделировали на самцах популяции *Wistar* массой 200-250 г, возрастом 6-8 недель, полученных из вивария ИБК РАН г. Пущино. Работа с лабораторными животными проводилась в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и других научных целей» и законодательством Российской Федерации.

Протокол эксперимента включал введение животного в длительный наркоз. После депиляции паравертебральной области спины, создавали контактный ожог пропитанной в 40% трихлоруксусной кислоте фильтровальной бумагой площадью 10×10 мм^2. Время экспозиции пропитанной бумаги составило 3 минуты, после чего место нанесения ожога промывалось проточной водой 15 секунд. После нанесения ожога через 2 часа в депилированную паравертебральную область спины были сделаны инъекции препаратов (300 мкл, 10 введений по 30 мкл), площадь обкалывания 15×15 мм^2.

В зависимости от вводимого препарата, животные были разделены на 2 группы: 1 группа (контрольная) – физиологический раствор; 2 группа – пероксиредоксин-6 (2 мг/мл); 3 группа – кондиционированная среда МСК (раствор, 10 мг/мл); 4 группа – пероксиредоксин-6 (4 мг/мл, 150 мкл) + кондиционированная среда МСК (10 мг/мл, 150 мкл).

Оценку результатов проводили на основе визуального осмотра в течение 7 суток с момента ожога, так же определялась концентрация цитокинов в тканях (вывод из эксперимента через 24 часа после ожога).

Цитокины (интерлейкины) *IL* 8, *IL* 6, *IL*10, определяли методом *иммуноферментного анализа* через 24 часа после нанесения ожога, так же были определены относительные концентрации *cas*-3, *ki*-67. Оптическую плотность измеряли на мультискане (*Labsystems Multiskan Plus*, Финляндия. При длине волны=405 нм. Проверка достоверности различий осуществлялась по критерию Стьюдента (*t*). Критический уровень значимости *p* (например, «критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Так как ожог был сделан трихлоруксусной кислотой, которая на месте контакта с тканями вызывает

денатурацию белков с развитием коагуляционного некроза и обезвоживанея тканей, на месте ожога сформировался плотный, темный, поверхностный струп.

На третьи сутки после ожога отмечается положительная динамика регенерации кожи во всех группах. Наименьшее заживление наблюдается в контроле. Ожоговый струп чётко виден. В группах с лечением заживление внешне прошло успешнее, чем в контроле.

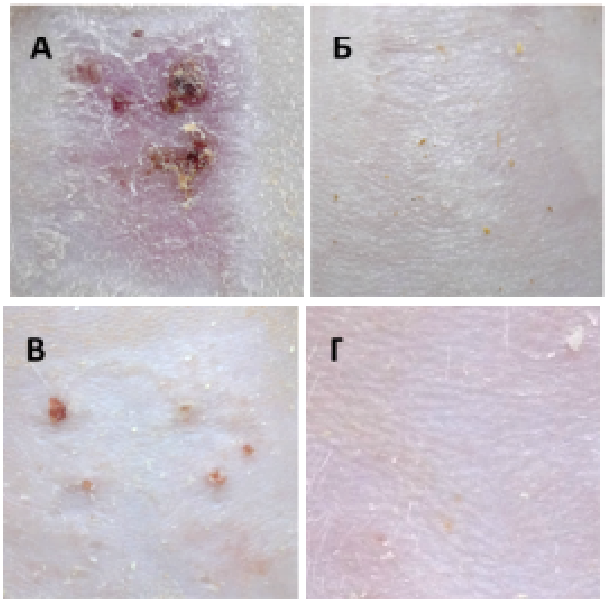

Рис. 1. Внешний вид ожога на 7 сутки. А – контроль, Б – *Prx* 6, В – факторы МСК, Г – *Prx* 6 и факторы МСК

На 7 сутки во всех трёх группах произошло отшелушивание струпа. В контрольной группе наблюдается место нанесения ожога (рис. 1А), причем регенерация кожи происходит дольше, чем в группах с лечением. В группах с применением *Prx* 6 наблюдается наилучший эффект (рис. 1Б, 1Г), процесс регенерации полностью завершился, морфологических изменений не наблюдается. Применение паракринных факторов МСК так же благотворно повлияло на регенерацию эпителия (рис. 1В), однако, процесс восстановления кожного покрова полностью не завершен.

Универсальным маркером для оценки клеточного цикла является ядерный белок – антиген *Ki*-67, по экспрессии которого можно исследовать пролиферативную активность клеток. *Ki*-67 – белок, который синтезируется в ядрах только тех клеток, которые находятся в процессе деления. Полученные данные иммуноферментного анализа на маркер клеточной пролиферации *Ki*-67 отражены на рис. 2.

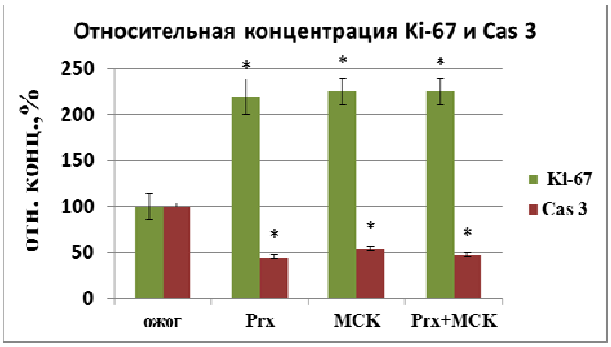

Рис. 2. Относительная концентрация *Ki*-67 и *Cas*-3 в поражённой коже.
Примечание: * – статистически достоверные различия между опытной и контрольной группами, $p<0,05$)

Сравнивая эффект применения препаратов на основе фермента-антиоксиданта *Prx* 6, паракринных факторов МСК, а так же совместного применения двух препаратов, заметим, что во всех трех группах наблюдается повышенная концентрация *Ki*-67 в процентах относительно контроля.

Каспазы играют важную роль в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах. При стрессовых условиях и воздействии на клетку повреждающих веществ активируется процесс контролируемой клеточной гибели – апоптоз. Результатом апоптоза является постепенное и медленное избавление от «ненужных» в функциональном отношении на данный момент клеток, например, с серьезными нарушениями структуры или функции генетического аппарата. Когда же на клетку оказывают воздействия повреждающие факторы в чрезмерных дозах, апоптоз переходит в стадию неконтролируемой клеточной гибели, т.е. некроз. Так, вследствие, химического ожога сначала в ткани происходит процесс энергозависимого апоптоза, когда же концентрация повреждающего химического агента воздействующего на ткань увеличивается, и количество разрушенных клеток начинает превышать количество пролиферирующих, происходит нарушение гомеостаза клеточных популяций и в организме наступает стадия некроза.

Так как *каспаза 3* (*Cas* 3) является ключевой эффекторной каспазой, в процессе апоптоза, её можно использовать в качестве основного маркера клеточной гибели.

В анализе на наличие фермента *Cas* 3, ин-

дуцирующего процессы апоптоза, было отмечено, что в группах, где после ожога использовались препараты пероксиредоксина 6 и паракринных факторов МСК, относительная концентрация *Cas* 3 была ниже, по сравнению с контрольной группой.

Сравнивая относительную концентрацию *Cas* 3 в тканях после применения препаратов с контрольной группой, заметим, что в группе контроля относительная концентрация каспазы почти в 2 раза выше, чем в группах с лечением. Из этого можно сделать вывод, что препараты с *Prx* 6 и факторами МСК уменьшают выделение каспазы 3 в клетках поражённой ткани, а следственно снижают интенсивность апоптоза.

Кроме того, можно отметить, что наименьшую относительную концентрацию *Cas* 3 содержат группы, в которых присутствует фермент-антиоксидант *Prx* 6. Это может быть связано с тем, что фермент *Prx* 6 нейтрализует активные форма кислорода, которые, вступая во взаимодействия с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывают оксидативный стресс. АФК повышают проницаемость мембран, ингибируют катионные помпы, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки и ткани. Если митохондрии не справляются с удалением активных форм кислорода, последние инициируют открытие пор во внешней мембране и выход в цитозоль белка, ответственного за каскад реакций, ведущих к синтезу протеаз, к примеру, таких как каспазы. Следственно, в повреждённой ткани происходит увеличение концентрации каспаз, которую можно понизить, с помощью фермента-антиоксиданта *Prx* 6 способного нейтрализовать активные формы кислорода, индуцирующие процесс запуска апоптоза.

В результате ожога в пораженной области возникает процесс воспаления, при котором белки плазмы и лейкоциты крови переходят из микроциркуляторных сосудов в очаг воспаления. Ход воспалительного процесса управляется медиаторами воспаления – эндогенными веществами, которые появляются в очаге воспаления. Одним из важнейших медиаторов воспаления является *IL* 6. Он продуцируется фибробластами, активированными моноцитами, нейтрофилами и макрофагами. Уровень *IL* 6 коррелирует с глубиной поражения площадью ожога. Иммунологическое действие *IL* 6 включает увеличение β-клеточной пролиферации и продукции иммуноглобулинов [10]. Свойства *IL* 8 вызывать миграцию клеток участвующих в воспалении и способствовать их адгезии делают его активным участником острой воспалительной реакции в местах поражения ткани.

Кроме цитокинов стимулирующих воспаление, существуют цитокины действующие в противовоспалительном направлении. В качестве такого цитокина выступает *IL* 10. Секреция этого цитокина не позволяет воспалению приобрести неконтролируемый характер. *IL* 10 продуцируется *T*-клетками, моноцитами, макрофагами и β-клетками. Как противовоспалительный цитокин, *IL*10 угнетает продукцию провоспалительных цитокинов, в то же время *IL* 10 усиливает пролиферацию *B*-клеток, защищает их от апоптоза.

Рис. 3. Относительная концентрация интерлейкинов в поражённой коже.
Примечание: * – статистически достоверные различия между опытной и контрольной группами, $p<0,05$)

Анализ гистограммы цитокинов (рис. 3) показал, что в группе с физ. раствором относительная концентрацияпровоспалительного цитокина *IL* 8 была ниже 30%, а концентрация цитокина *IL* 6 выше на 20%, по сравнению с контрольной группой.

В группе с препаратом *Prx* 6 относительная концентрация всех исследуемых цитокинов была ниже, чем в контрольной группе. Концентрация цитокинов *IL* 6 и *IL* 8 на 50-55%, а противовоспалительного цитокина *IL* 10 на 46%, по сравнению с контролем.

Так же наблюдается меньший рост интерлейкинов *IL* 8 и *IL* 10 в группе с препаратом факторов мезенхимальных стволовых клеток, а

величина же *IL* 6 остаётся равной в процентах относительно контроля.

В группе с препаратом фермента-антиоксиданта *Prx* 6 совместно с паракринными факторами МСК, можно наблюдать динамику снижения относительной концентрации в ряду цитокинов *IL* 6, *IL* 8, *IL*10 на 40, 50 и 74% соответственно, по сравнению с контролем.

Исходя из результатов анализа профиля цитокинов, также можно сделать вывод о том, что в группе с препаратом *Prx* 6 и паракринными факторами МСК активнее всего проходят процессы клеточной пролиферации и заживления ткани, так как общих уровень цитокинов стимулирующих воспаление в данной группе снижен. Данный вывод также подтверждает уровень относительной концентрации противовоспалительного *IL*10, который повышен в тканях, где наблюдается активный процесс воспаления и некроз.

Заключение. Исходя из результатов данной работы, можно сделать вывод об эффективности применения *Prx* 6 при лечении химического ожога, а так же о положительном влиянии паракринных факторов МСК на скорость регенерации. Визуальная оценка эффективность применения пероксиредоксина 6 и паракринных факторов МСК на процесс регенерации кожи при химическом ожоге показала, что в контрольной группе регенерация кожи происходит дольше, чем в группах с лечением. В группах с применением *Prx* 6 наблюдается наилучший эффект, применение паракринных факторов МСК так же благотворно повлияло на регенерацию эпителия по сравнению с контрольной группой.

Исходя из результатов анализа профиля цитокинов, можно сделать вывод о том, что применение фермента-антиоксиданта факторов МСК снижает уровень цитокинов в поврежденной ткани. В группе с применением *Prx* 6 и паракринными факторами МСК активнее всего проходят процессы клеточной пролиферации и заживления ткани, так как общих уровень цитокинов стимулирующих воспаление наиболее низкий в данной группе.

По результатам данной работы можно сделать вывод об эффективности применения пероксиредоксина 6 и паракринных факторов МСК при химическом ожоге. Комплекс антиоксиданта и ростовых факторов обеспечивает наиболее оптимальные условия для заживления ожоговой раны, подавляя окислительный стресс и способствуя сокращению сроков регенерации.

Литература

1. Алексеев А.А., Гаврилюк Б.К., Салахиддинов К.З., Тюрников Ю.И. Поиск рациональных биотехнологических методов лечения глубоких и обширных ожогов // Хирург. 2013. № 3. С. 60–65.

2. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Рахаев А.М. Лечение пограничных ожогов и донорских ран с применением культивированных аллофибробластов // Анн. хир. 2001. № 1. С. 59–65.

3. Волкова А.Г., Шарапов М.Г., Равин В.К., Гордеева А.Е., Карадулева Е.А., Мубаракшина Э.К., Темнов А.А., Фесенко Е.Е., Новоселов В.И. Эффект различных ферментов-антиоксидантов на регенеративные процессы в эпителии трахеи после химического ожога // Пульмонология. 2014. Т.12, № 2. С. 84–90.

4. Гордеева А.Е., Кочкина А.В., Карадулева Е.В., Новоселов В.И. Распределение экзогенных ферментов-антиоксидантов в организме при свободно-радикальных патологиях // Международный

References

Alekseev AA, Gavriljuk BK, Salahiddinov KZ, Tjurnikov JuI. Poisk racional'nyh biotehnologicheskih metodov lechenija glubokih I obshirnyh ozhogov. Hirurg. 2013;3:60-5. Russian.

Alekseev AA, Krutikov MG, Rahaev AM. Lechenie pogranichnykh ozhogov i donorskikh ran s primeneniem kul'tivirovannykh allofibroblastov [Treatment of borderline burn wounds and donor with the stump of activated-allofib-roblastov]. Ann. hir. 2001;1:59-65. Russian.

Volkova AG, Sharapov MG, Ravin VK, Gordeeva AE, Karaduleva EA, Mubarakshina JeK, Temnov AA, Fesenko EE, Novoselov VI. Effekt razlichnykh fermentov-antioksidantov na regenerativnye protsessy v epitelii trakhei posle khimicheskogo ozhoga [The effect of different antioxidant enzymes in the regenerative processes in the tracheal epithelium after chemical burn]. Pul'monologija. 2014;12(2):84-90. Russian.

Gordeeva AE, Kochkina AV, Karaduleva EV, Novoselov VI. Raspredelenie ekzogennykh fermentov-antioksidantov v organizme pri svobodnoradikal'nykh patologiyakh [The distribution of ex-

научно-исследовательский журнал. Часть 3. 2015. № 9(40). С. 6–10.

5. Гордеева А.Е., Шарапов М.Г., Новоселов В.И., Фесенко Е.Е., Темнов А.А., Хубутия М.Ш. Влияние пероксиредоксина VI на сохранение тонкой кишки при ишемии/реперфузии // Трансплантология. 2014. Т. 4, № 8. С. 21–27.

6. Кузин М.И., Костюченок Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. 592 с.

7. Сравнение эффективности раневых покрытий животного и синтетического происхождения после некрэктомии у пострадавших с глубокими ожогами / Максюта В.А., Скворцов Ю.Р., Чмырев И.В. [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2012. № 3. С. 60–63.

8. Хубутия М.Ш., Вагабов В.А., Темнов А.А., Склифас А.Н. Паракринные механизмы противовоспалительного и органопротективного действия при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток // Трансплантология. 2012. № 1-2. С. 20–32.

9. Khubutiya M.S., Vagabov A.V., Temnov A.A., Sklifas A.N. Paracrine mechanisms of proliferative, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of mesenchymal stromal cells in models of acute organ injury // Cytotherapy. 2014ю vol. 16, №5. P. 579–585.

10. Induction of cytokines in human peripheral blood mononuclear cells by mycoplasmas / Kita M., Ohmoto Y., Hirai Y. [et al.] // Microbiol. Immunol. 1992. Vol. 36. P. 507–516.

11. Kümin A., Huber C., Rülicke T., Wolf E., Werner S. Peroxiredoxin 6 Is a Potent Cytoprotective Enzyme in the Epidermis // The American Journal of Pathology. 2006. Vol. 169, № 4. P. 1194–1205.

12. Rolfs F., Schäfer M., Werner S. Peroxiredoxin 6 in skin carcinogenesis // Oncoscience. 2014. Vol. 1, №6. P. 392–393.

ogenous antioxidant enzymes in the body by free radical pathologies]. Mezhdunarodnyjnauchno-issledovatel'skijzhurnal. Chast' 3. 2015;9(40):6-10. Russian.

Gordeeva AE, Sharapov MG, Novoselov VI, Fesenko EE, Temnov AA, Hubutija MSh. Vlijanie peroksiredoksina VI na sohranenie tonkoj kishki pri ishemii/reperfuzii [Influence peroxiredoxin VI to preserve the small intestine ischemia / reperfusion]. Transplantologija. 2014;4(8):21-7. Russian.

Kuzin MI, Kostjuchenok BM. Rany I ranevaja infekcija [Wounds and wound infection]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.

Maksjuta VA, Skvorcov JuR, Chmyrev IV, et al. Sravnenie effektivnosti ranevyh pokrytij zhivotnogo I sinteticheskogo proishozhdenija posle nekrjektomii u postradavshih s glubokimi ozhogami [Comparison of the effectiveness of wound dressings animal and synthetic origin in after necrectomy in patients with deep burns]. Vestn. Ros.voen.-med. akad. 2012;3:60-3. Russian.

Khubutiya MSh, Vagabov VA, Temnov AA, Sklifas AN. Parakrinnye mehanizmy protivovospalitel'nogo i organoprotektivnogo dejstvija pri transplantacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok [Paracrine mechanisms of anti-inflammatory and organoprotective steps in the transplantation of mesenchymal stem cells]. Transplantologija. 2012;1-2:20-32. Russian.

Khubutiya MS, Vagabov AV, Temnov AA, Sklifas AN. Paracrine mechanisms of proliferative, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of mesenchymal stromal cells in models of acute organ injury. Cytotherapy. 2014;16(5):579-85.

Kita M, Ohmoto Y, Hirai Y, et al. Induction of cytokines in human peripheral blood mononuclear cells by mycoplasmas. Microbiol. Immunol. 1992;36:507-16.

Kümin A, Huber C, Rülicke T, Wolf E, Werner S. Peroxiredoxin 6 Is a Potent Cytoprotective Enzyme in the Epidermis. The American Journal of Pathology. 2006;169(4):1194-205.

Rolfs F., Schäfer M., Werner S. Peroxiredoxin 6 in skin carcinogenesis. Oncoscience. 2014;1(6):392-3.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 71–81

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 71–81

УДК: 532.74 DOI: 12737/25243

О РОЛИ СТРУКТУРЫ ВОДЫ В МЕХАНИЗМЕ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ, ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ И ВЫСОКОРАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРОВ

Г.Н. СИДОРЕНКО[*], А.И. КОНОВАЛОВ[**], Б.И. ЛАПТЕВ[*], Т.Г. ИВАНОВА[***], Н.П. ГОРЛЕНКО[****], Л.В. АНТОШКИН[*****], И.С. РЫЖКИНА[**]

[*]Nove tehnologije d.o.o, Legatova ul. 2, Ljubljana, 1000, Slovenia
[**]Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, ул. Академика Арбузова, 8, Казань, 420029, Россия
[***]Филиал ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России ул. Р. Люксембург, 1, Томск, 634009, Россия
[****]Томский государственный архитектурно-строительный университет, пл. Соляная, 2, г. Томск, 634003, Россия
[*****]Институт оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН, площадь Академика Зуева, 1, г. Томск, 634055, Россия

Аннотация. Показано, что при воздействии магнитного поля на воду, природные лечебные факторы – минеральную воду и лечебные грязи измененяются их физико-химические (*pH*, электрическая емкость, добротность колебательного контура) и биохимические параметры (активность ферментов), что, очевидно, свидетельствует об изменении структуры содержащейся в них воды, в которой, вероятно, уменьшаются размеры гигантских гетерофазных кластеров воды и увеличивается количество более мелких кластеров.

При омагничивании терапевтическая активность лечебной грязи и лечебно-столовой минеральной воды существенно повышается. Эффект усиления терапевтической активности проявляется как при опосредованном действии магнитного поля через изменение структуры минеральной воды, так и при сочетанном воздействии магнитного поля и лечебной грязи.

При действии магнитного поля Земли в высокоразбавленных растворах (10^{-20}-10^{-6} М) биологически активных веществ образуются наноразмерные молекулярные ансамбли (до 400 нм) – наноассоциаты. В гипоэлектромагнитных условиях в высокоразбавленных растворах наноассоциаты не образуются. Формирование наноассоциатов в высокоразбавленных растворах биологически активных веществ обуславливает некоторые биологические свойства этих растворов. Предположено, что наноассоциаты могут являться базовым элементом, благодаря которому проявляется терапевтический эффект гомеопатических препаратов.

Ключевые слова: структура воды, кластеров воды, системы водоснабжения, относительное изменение температуры, электрическая емкость, резонанс, организм, адаптация.

TO THE ROLE OF WATER STRUCTURE IN THE MECHANISM OF COMPLEX ACTION OF THE MAGNETIC FIELD, THE NATURAL MEDICAL FACTORS AND THE HIGHLY DILUTED SOLUTIONS

G.N. SIDORENKO[*], A.I. KONOVALOV[**], B.I. LAPTEV[*], T.G. IVANOVA***, N.P. GORLENKO[****], L.V. ANTOSHKIN[*****], I.S. RYZHKINA[**]

[*]Nove tehnologije d.o.o, Legatova ul. 2, Ljubljana, 1000, Slovenija
[**]Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of the RAS Arbuzov Str., 8, Kazan, 42008, Russia
[***]Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy», Russian Federal Agency, R. Luksemburg Str., 1, Tomsk, 634009, Russia
[****]Tomsk State University of Architecture and Building, Solyanaya Sq., 2, Tomsk, 634003, Russia
[*****] Zuev Institute of Atmospheric Optics SB RAS, Academician Zuev square, 1, Tomsk, 634055, Russia

Abstract. In this article it is shown that the effect of magnetic fields on water, natural healing factors (mineral water and therapeutic mud) modifies their physic and chemical (pH, electrical capacitance, q-factor oscillatory circuit) and biochemical parameters (enzyme activity), which clearly indicates a change in the structure of water contained in them, and which, probably, heterophasic giant size of water clusters de-

creases and the number of smaller clusters increases. Under the action of magnetic field the therapeutic activity of therapeutic mud and mineral water is significantly increased. The effect of the increasing of therapeutic activity manifested across the mediated influence of a magnetic field through the change in the structure of the mineral waters and under the combined influence of the magnetic field and therapeutic muds.

Under the action of magnetic field of the Earth in highly diluted water solutions (10^{-20}-10^{-6} M) of biologically active substances formed the nanoscale molecular ensembles (up to 400 nm) –nano associate. In the electromagnetic screen in highly dilute solutions nanoassociate not formed. The formation of nanoassociative in highly diluted water solutions of biologically active substances caused some biological properties of these solutions. The presence of nanoassociates in highly diluted water solutions may be the basic element, which produced the therapeutic effect of homeopathic remedies.

Key words: water structure, water clusters, water systems, the relative change in temperature, the electric capacitance, resonance, organism, adaptation.

Введение. Известно, что вода, ее структура играют ключевую роль в механизме действия лечебных физическох факторов на организм, а исследования в этом направлении имеют фундаментальное значение [1]. Современный взгляд на структуру воды заключается в том, что в ней существует лабильная, структурно и динамически неоднородная трехмерная сетка, образованная молекулами, соединенными водородными связями [2]. Наличие водородных связей приводит к тому, что в воде и ее растворах происходи непрерывное образование и разрушение ассоциатов молекул воды – кластеров [3-5]. Кластер воды минимального размера состоит из 6 молекул [6]. Показано также, что в высокоразбавленных водных растворах присутствуют наноразмерные молекулярные ансамбли с размерами до 400 нм, названные наноассоциатами [7]. При этом, в электромагнитном экране наноассоциаты не образуются. Обнаружены также кластеры с размерами от 10 мкм до 100 мкм – *гигантские гетерофазные кластеры воды* (ГГКВ) [3-5]. При этом распределенные в жидкой (континуальной) фазе ГГКВ имеют время релаксации 1-2 секунды.

При постоянных термодинамических условиях структура воды воспроизводится. Это позволяет при использовании неразрушающих методов исследования при различных воздействиях оценивать структуру воды, обусловленную изменением соотношения и подвижности «свободных» диполей воды, диполей воды, находящихся в кластерах воды, в гидратных образованиях ионов [8].

В последние годы активно обсуждается вопрос о роли воды в биологических тканях. При этом выделяют «связанную» с биомолекулами воду и «свободную» воду. Ориентация связанной воды на поверхности белковых молекул приводит к возникновению водной оболочки по структуре напоминающей лед. Структура связанной воды влияет на свойства и функции белковых макромолекул, активность ферментов, структуру и функции биологических мембран [9].

Вопрос об изменении свойств воды за счет ее структурной перестройки начал широко изучаться около 30 лет назад в исследованиях по омагничиванию воды. Было показано, что различные воздействия (омагничивание, изменение температуры и т.д.) имеют одинаковую направленность изменения свойств воды, что позволило назвать ее активированной. В организмах структурированная вода выполняет роль структурно-энергетического каркаса белковых тел, а в комплексе с органическими соединениями создает матрицы, к которым можно отнести РНК, ДНК, в которых двойная спираль обусловлена параметрами метастабильной структуры воды [10].

Показано, что физиологические и биохимические процессы адаптации развиваются также на уровне взаимодействия молекул с водой. Установлено, что при длительном или многократном воздействии внешних факторов происходит адаптация организма, сопровождающаяся повышением содержания связанной воды в крови. Если воздействие превышает адаптивные возможности организма, то наступает дезадаптация, которая сопровождается снижением содержания связанной воды. При этом адаптогены повышают содержание связанной воды в крови экспериментальных животных [9].

По мнению ряда авторов, размеры и свойства таких структурных образований в водосо-

держаших системах как ГГКВ подобны размерам и свойствам клеток организмов. ГГКВ, как и клетки организмов, имеют «мембрану», трансмембранный потенциал (около 100 мв). При этом, в крупном кластере воды могут находиться более мелкие кластеры воды [3], подобно тому, как в клетке находятся митохондрии и другие органеллы. Кластеры могут взаимодействовать между собой и образовывать структуры [4], подобно структуре многоклеточных организмов.

Наличие клеточного строения водной среды позволяет объяснить клеточное строение живых организмов, поскольку эта дифференциация уже «*a priori*» существует в самой воде. Органическим компонентам будущей клетки в биосистемах остается лишь наполнить уже готовую ячейку [11]. Размеры кластеров зависят от состава воды и ее растворов, температуры, воздействия магнитного поля и других факторов. Так при омагничивании воды в ней происходит снижение содержания ГГКВ (в первую очередь крупных размеров [12].

Наличие больших кластеров не противоречит ранее полученным экспериментальным данным о существовании в воде нанометровых кластеров с временем релаксации 10^{-11}–10^{-12} секунд [4].

Цель исследования – на основе обобщения полученных ранее данных экспериментов и клинических исследований оценить роль структуры воды в механизме комплексного действия магнитного поля и природных лечебных факторов, а также высокоразбавленных растворов.

Методика проведения эксперимента. При проведении экспериментов использовались разработанные нами ранее измерительные ячейки, а также неразрушающий и воспроизводимый способ оценки структуры воды, водных растворов, животных и растительных объектов [8,13]. Способ основан на измерении электрической емкости и добротности колебательного контура при внесении изучаемых объектов между обкладками конденсатора. Для оценки динамики изменения *температуры* жидкостей использовали методику термометрии, детали которой описаны ранее [13].

Для модификации структуры воды и водосодержащих объектов применяли поле постоянных магнитов оригинальных магнитных систем. Дистиллированную воду и минеральную воду «Карачинская» омагничивали путем их вращения в сосуде, по боковым сторонам которого были установлены магнитные системы, состоящие из постоянных магнитов с индукцией 0,2 Тл. Контролем служило вращение жидкости в сосуде без магнитов. Температура жидкостей в обоих сериях составляла $20^{o}C$ [14].

Омагничивание лечебных грязей, жидкой фракции лечебных грязей, реактивов для определения активности ферментов проводили путем их перемещения по лабильной методике (круговыми движениями по часовой стрелке) относительно магнитной системы состоящей из постоянных магнитов с индукцией 0,2 Тл. Активность каталазы, пероксидазы, полифенолоксидазы, протеаз и дегидрогеназ определяли стандартными методами [15].

В экспериментах на животных корригирующее действие омагниченной и неомагниченной минеральной воды «Карачинская», омагниченных и неомагниченных лечебных грязей (сапропелей) оценивали по методике, описанной ранее. Аппликации лечебной грязи проводили паравертебрально, а матрицу с магнитами накладывали поверх слоя лечебной грязи [14].

В клинических исследованиях омагниченную и неомагниченную минеральную воду «Карачинская» больные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта принимали внутрь 3 раза в сутки по 100-200 мл в течение 3-4 недель [14,16]. В другом исследовании при лечении больных остеоартрозом, осложненным реактивным синовитом, суставы обмазывались лечебной грязью и покрывались клеенкой. Через 10 минут поверх клеенки производилось омагничивание по лабильной методике полем оригинальной магнитной системы, состоящих из постоянных магнитов [14,17].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных ранее исследований [8,13] было показано, что при изменении температуры, концентрации растворов, их состава, воздействии магнитного поля – наблюдаются значительные и разнонаправленные изменения электрической емкости и добротности колебательного контура при нахождении изучаемых объектов между обкладками конденсатора. При этом, повышение (снижение) электрической емкости в диапазоне частот от 0,1 до 3000 кГц и добротности колебательного контура в диапазоне частот от 10 кГц до 300 кГц в воде и водо-

содержащих средах при различных воздействиях свидетельствует об уменьшении (увеличении) структурированности воды и этих сред. Изменения же структурированности, очевидно, обусловлены изменением соотношения количества «свободных» диполей воды, диполей воды, находящихся в кластерах и в гидратных образованиях ионов.

Другими словами, использование электрофизических методов исследования позволяет при различных воздействиях оценивать структуру (и ее изменения) водосодержащих систем (включая животные и растительные объекты), обусловленную соотношением количества «свободных» диполей воды, диполей воды, находящихся в кластерах и в гидратных образованиях ионов, а также ориентационной поляризацией макромолекул, состоянием биомембран и изменением концентрации различных компонентов в водосодержащих средах.

В работе [18] было также показано, что после омагничивания дистиллированной воды величина её электрической емкости при частотах реактивного тока 1-30 кГц снижается (рис. 1) на 5-8% (P<0,001). Однако, величина добротности колебательного контура (при помещении воды между изолированными обкладками конденсатора) на резонансных частотах 30, 100 и 300 кГц возрастала (рис. 2) на 11, 13 и 10% соответственно (P<0,001 во всех случаях).

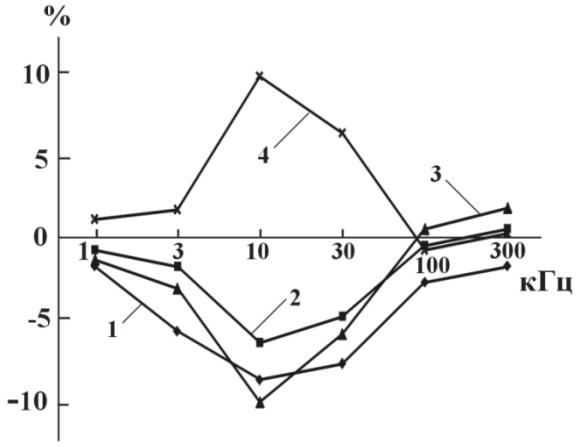

Рис. 1. Относительные изменения (в %) электрической емкости дистиллированной воды после различных воздействий и при различных частотах реактивного тока. 1 – после омагничивания; 2 – после нагревания от 20°*C* до 60°*C* и последующего охлаждения до начальной температуры 20°*C*; 3 – после охлаждения до 10°*C*; 4 – после нагревания до 30°*C*

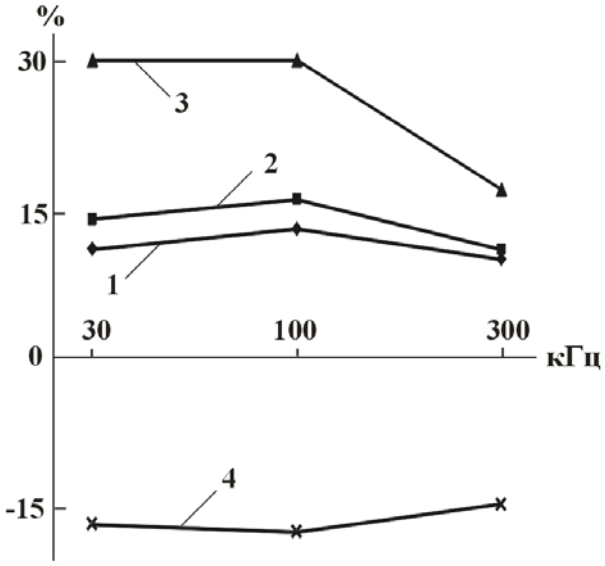

Рис. 2. Относительные изменения (в %) добротности колебательного контура (при нахождении дистиллированной воды между обкладками конденсатора) после различных воздействий и при различных частотах реактивного тока. 1 – после омагничивания; 2 – после нагревания от 20°*C* до 60°*C* и последующего охлаждения до начальной температуры 20°*C*; 3 – после охлаждения до 10°*C*; 4 – после нагревания до 30°*C*

Изменения электрической емкости дистиллированной воды и добротности колебательного контура после воздействия магнитным полем свидетельствует об изменении ее структуры. Это подтверждается также возрастанием значения *pH* от 5,27±0,02 до 5,43±0,02 (P<0,001). Кроме того, показано, что при омагничивании воды в ней происходит снижение содержания ГГКВ (в первую очередь крупных размеров [12].

Для оценки возможных механизмов изменения структуры воды, активированной магнитным полем, были проведены 2 серии исследования с измененим температуры воды.

В экспериментах после нагревания дистиллированной воды от 20 до 60°*C* и последующего охлаждения до начальной температуры 20 без доступа воздуха, а также после охлаждения до 10°*C* электрическая емкость дистиллированной воды снижается на 4-7% при частотах 10 и 30 кГц (P<0,001), а добротность колебательного контура на всех изученных частотах повышается на 11-30% (P<0,001).

При нагревании же дистиллированной воды до 30°С ее электрическая емкость, напротив, возрастает на частотах 10 и 30 кГц на 6-7% (P<0,001), а добротность колебательного конту-

ра на всех изученных частотах снижается на 14-16% (P<0,001).

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что при омагничивании дистиллированной воды, а также после ее нагревания от 20 до 60°*C* и последующего охлаждения до начальной температуры 20°*C* без доступа воздуха и после охлаждения до 10°*C*, очевидно, происходит повышение структурированности воды, обусловленное изменением соотношения структурно связанных и «свободных» диполей воды. Не исключено, что при действии магнитного поля происходит снижение содержания ГГКВ (в первую очередь крупных размеров [12], но увеличивается число кластеров более мелких размеров, например, нанокластеров [7]. При нагревании же дистиллированной воды происходит обратный процесс – уменьшение структурированности воды, обусловленное, очевидно, уменьшением размеров и количества ее кластеров, а также возрастанием содержания «свободных» диполей воды.

Однако, при активации дистиллированной воды магнитным полем, а также после ее нагревания от 20 до 60°*C* и последующего охлаждения до начальной температуры 20°*C* без доступа воздуха, и после охлаждения до 10°*C* наблюдалось возрастание добротности колебательного контура на резонансных частотах 30, 100 и 300 кГц. Это, очевидно, свидетельствует о том, что после различных воздействий, включающих омагничивание, происходят такие изменения структуры воды, при которых повышается синхронизация поворотов диполей воды на используемых в работе резонансных частотах.

Полученные результаты частично подтверждают данные другого исследования [10] о том, что различные воздействия (омагничивание, изменение температуры и т.д.) имеют одинаковую направленность изменения свойств воды, что позволило назвать ее активированной.

Таким образом, воздействие магнитным полем (омагничивание) «активирует» дистиллированную воду, повышает ее структурированность, что проявляется в снижении ее электрической емкости и повышении добротности колебательного контура, а также в возрастании значения *pH*, что, вероятно, свидетельствует о возрастании числа водородных связей. Повышение значения *pH* наблюдалось также при омагничивании минеральной воды «Карачинская» [14]. То есть, омагничивание минеральной воды «Карачинская», также как и дистиллированной воды, повышало структурированность этих жидкостей.

В последние годы появилось значительное число исследований, в которых изучалась возможность и целесообразность применения в восстановительной терапии комплексного воздействия преформированных и природных лечебных физических факторов – минеральных вод и лечебных грязей [14]. С учетом этого были проведены сравнительные исследования терапевтической активности омагниченной и неомагниченной минеральной воды «Карачинская».

Так как организм на две трети состоит из воды, то прием активированной магнитным полем (омагниченной) минеральной воды «Карачинская», имеющей большую структурированность по сравнению с неомагниченной минеральной водой «Карачинская», вероятно, мог оказывать более выраженный положительный эффект на животных и человека. Косвенно в пользу этого предположения свидетельствуют данные исследования о повышении содержания связанной воды в крови при адаптации организма к выраженным воздействиям. При дезадаптации, напротив, происходило снижение содержания связанной воды [9].

Эксперименты на животных подтвердили сделанное выше предположение. Минеральная вода «Карачинская» оказывала гепатопротекторное действие при токсическом гепатите, а ее омагничивание существенно повышало терапевтическую активность.

Омагниченная и неомагниченная минеральная вода «Карачинская» была также использована при лечении хронического некалькулезного холецистита с различными сопутствующими заболеваниями [14,16]. Лечение больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта включало соблюдение диет, лечебную физическую культуру, трехкратный в течение суток внутренний прием омагниченной минеральной воды «Карачинская».

Выявлено, что неомагниченная минеральная вода «Карачинская» оказывает нормализующее действие на моторную функцию желчного пузыря и иммунный статус больных. Омагничивание минеральной воды «Карачинская» расширяет спектр ее лечебного действия и повышает его эффективность. Показано, что омагниченная минеральная вода «Карачин-

ская», наряду с нормализующим действием на моторную функцию желчного пузыря и иммунный статус, более выраженно снижает воспалительный процесс в желчном пузыре и уменьшает исходно повышенную кислотность желудочного сока. Используемый комплекс лечения с применением минеральной воды «Карачинская» осложнений не вызывает. На основе полученные данных даны рекомендации для приема омагниченной минеральной воды здоровым людям.

Таким образом, полученные в эксперименте и клинических исследованиях результаты свидетельствуют о том, что повышение при омагничивании структурированности минеральной воды повышает ее терапевтический эффект. Правомерность такого предположения частично подтверждаются тем, что адаптогены также повышают содержание связанной воды в крови экспериментальных животных [9].

Поскольку такие изменения структуры такой водной системы как минеральная вода «Карачинская» повышают эффективность лечения, то можно предположить, что при её приеме аналогичные изменения происходят и в организме, то есть происходит стабилизация клеточных структур (благодаря снижению электрической емкости и ограничению вследствие этого подвижности диполей при воздействии не резонансных частот), но облегчается взаимодействие между процессами в резонансном режиме (благодаря синхронизации поворотов диполей воды на резонансных частотах). Улучшение же процессов в резонансном режиме при сохранении стабильности структур для организма имеет большое значение, поскольку в нем явления резонанса и синхронизации процессов широко распространены [19].

Далее были проведены исследования по обоснованию комплексного применения магнитного поля и лечебной грязи – сапропеля. Грязевые ванны проводят при температуре 38-40°*С* [20]. В работе использовали лечебную грязь со сниженной до 35-36°*С* температурой, что позволяло, во-первых, снизить тепловую нагрузку на организм.

Во-вторых, целесообразность такого подхода была подтверждена данными исследований по изменению структуры воды при ее нагревании и охлаждении [13,21]. Оказалось, что на кривой средних арифметических значений динамики повышения и снижения температуры имеются локальные повышения (максимумы) при температуре 32, 39 и 42°*С*. При этом в диапазоне температур от 33 до 38°С значения этой кривой практически не изменялись (рис. 3).

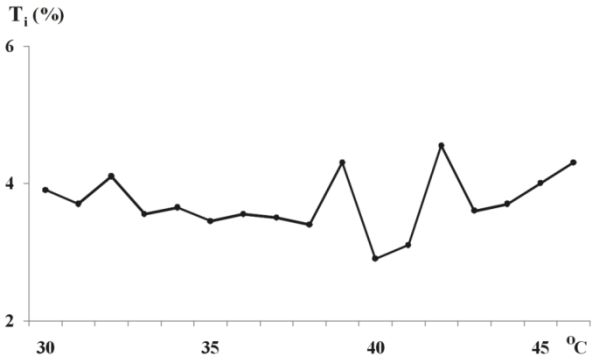

Рис. 3. Динамика средних арифметических значений относительных изменений температуры дистиллированной воды (T_i в %) при охлаждении от 46 до 29°*С* и нагревании от 29 до 46°С

Поскольку при повышении температуры дистиллированной воды и ее растворов до 40°*С* в них происходит разрушение крупных кластеров воды с размерами от 2 до 40 мкм [12], то есть происходит существенное снижение структурированности, то целесообразно было использовать такую температуру лечебной грязи, при которой бы сохранялась достаточная структурированность ее водной фракции и в процессе лечения в грязи не происходили бы существенные структурные изменения. С учётом приведенных выше данных, температура лечебной грязи должна была быть в диапазоне от 33 до 38°*С*, что и соответствует используемой в исследованиях температуре сапропеля – 35-36°*С*.

При обосновании комплексного применения магнитного поля и лечебной грязи принимали во внимание также данные экспериментов о наличии связи между длительностью хранения лечебных грязей (сапропелей), изменением вследствие хранения их терапевтической активности и активности каталазы [20,22], а также значительный вклад биологически активных соединений в действие лечебных грязей [23].

В экспериментах при омагничивании сапропеля оказалось, что активность каталазы увеличивается на 35%. Для оценки механизма влияния магнитного поля на активность фермента сапропеля его центрифугировали, полученную водную фракцию омагничивали, а затем возвращали к осадку. Кроме того, омагни-

чивали растворы реактивов, которые использовали для определения активности ферментов. Оказалось, что в обоих случаях эффект повышения активности каталазы практически полностью воспроизводился при омагничивании лишь отжима сапропеля и даже реактивов для определения активности ферментов [14,22].

С учетом этих данных, одним из механизмов действия магнитного поля на сапропель и омагниченной грязи на организм, может являться изменение структуры воды и, соответственно, структурированности водной фракции лечебной грязи. По данным [24], в нативном сапропеле доля связанной воды составляет 25%. Полученные данные об изменении активности каталазы согласуются с данными другого исследования о влиянии структуры связанной воды на активность ферментов [9].

В эксперименте при токсическом гепатите у крыс курсовое сочетанное воздействие сапропеля и неоднородного постоянного магнитного поля, по сравнению с влиянием аппликаций лечебной грязи, ускоряло восстановительные процессы при одновременном уменьшении степени напряжения регуляторных процессов организма, оцениваемой по отношению содержания в сыворотке крови 11-ОКС к инсулину.

Положительные результаты экспериментов послужили основой для разработки нового способа лечения остеоартроза, осложненного реактивным синовитом путем сочетанного воздействия курса аппликаций лечебной грязи со сниженной до 35-36°*C* температурой и магнитного поля [17]. Способ включает курсовое сочетанное воздействие магнитного поля и лечебной грязи, а также ЛФК и позволяет увеличить скорость восстановительных процессов. Разработанный способ практически не имеет неблагоприятных побочных эффектов.

С учетом приведенных выше данных экспериментальных и клинических исследований об изменении структуры воды и водосодержащих систем при комплексном действии магнитного поля постоянных магнитов, природных лечебных факторов и повышении при этом эффективности лечения – целесообразно было также оценить роль магнитного поля в механизме образования структуры и действия высокоразбавленных водных растворов *биологически активных веществ* (БАВ).

Установлено, что в растворах многих веществ, включая БАВ, в диапазоне концентраций 10^{-5}-10^{-1} *M* образуются частицы (ассоциаты) размером в десятки и сотни нм [3,4,7,25].

С использованием комплекса физико-химических методов (динамическое светорассеяние, микроэлектрофорез, кондуктометрия, тензиометрия, *pH*-метрия, диэлькометрия, поляриметрия, атомно-силовая микроскопия, УФ-спектроскопия, спектроскопия ЭПР) показано, что мере последовательных серийных разбавлений домены претерпевают перестройку, преобразуясь в высокоразбавленных водных растворах в наноассоциаты. Эти растворы в широкой области расчетных концентраций (10^{-20}-10^{-6} *M*) представляют собой самоорганизованные дисперсные системы, дисперсной фазой в которых являются наноразмерные молекулярные ансамбли (до 400 нм), названные наноассоциатами. На рис. 4 приведены графики концентрационной зависимости размеров (*D*) наноассоциатов, образующихся в растворах антиоксиданта фенозана калия (*A*), α-токоферола (*B*) [7].

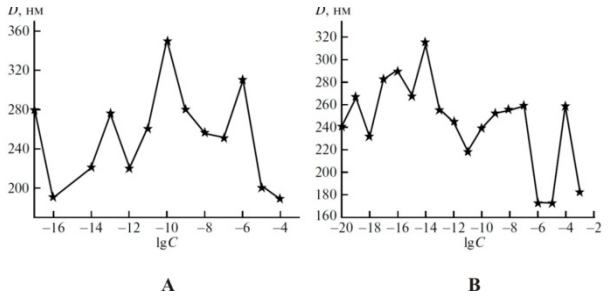

Рис. 4. Концентрационные зависимости размеров (*D*) наноассоциатов, образующихся в растворах антиоксиданта фенозана калия (*A*), α-токоферола (*B*)

Процесс образования наноассоциатов инициируется растворенным веществом с определенным строением при обязательном наличии внешних физических полей (геомагнитное поле, низкочастотные электромагнитные поля) и определенном строении вещества. В гипоэлектромагнитных условиях, расчетные концентрации которых ниже пороговой, наноассоциаты не образуются, а свойства растворов практически соответствуют свойствам растворителя – воды.

Показано, что формирование наноассоциатов обусловливает возникновение немонотонных концентрационных зависимостей физико-химических свойств и коррелирует с биологическими свойствами высокоразбавленных рас-

творов БАВ [7,26-29].

Данные, приведенные в работе [27] дают основания считать, что механизмы влияния высокоразбавленных водных растворов и слабых физических полей на живые организмы тесно взаимосвязаны. В отсутствие низкочастотных *электромагнитных полей* (ЭМП) высокоразбавленные водные растворы не способны к образованию наноассоциатов, следствием чего становится потеря необычных физико-химических свойств растворов, а также снижение или отсутствие биоэффектов [27]. В живых организмах, выдержанных в условиях экранирования низкочастотных ЭМП и природного радиоактивного фона, наблюдаются четко выраженные нарушения процессов жизнедеятельности: замедляется деление клеток, тормозится рост, развитие организмов, изменяется их двигательная активность [30]. Обнаруженное положительное влияние слабых физических полей на образование наноассоциатов в водных растворах и на жизнедеятельность живых организмов дает основание предполагать, что наноассоциаты не только обуславливают свойства разбавленных растворов, но играют важную роль в функционировании живых систем.

Другими словами, в качестве действующего начала в физико-химических и биологических экспериментах выступают не отдельные молекулы БАВ, а наноассоциаты, образованные с участием структур воды, благодаря которым высокоразбавленные водные растворы характеризуются определенным набором физико-химических и биологических свойств, достоверно отличных от свойств используемой воды. Водные системы путем образования и последующей трансформации наноассоциатов при разбавлении растворов считывают, хранят и воспроизводят биологически важную молекулярную информацию субстрата.

При очень высоких разбавлениях, когда молекулы субстрата уже отсутствуют, именно наноассоциаты являются носителями молекулярной информации субстрата [7,26,27,29]. С учетом этого можно предположить, что наноассоциаты могут являться базовым элементом, благодаря которому реализуется эффект гомеопатических препаратов.

Таким образом, высокоразбавленные водные растворы БАВ представляют значительный интерес с точки зрения фундаментальных и прикладных исследований в области химии, биологии, сельского хозяйства и медицины, включая гомеопатию.

Выводы:

1. При воздействии магнитного поля на воду, природные лечебные факторы – минеральную воду и лечебные грязи измененяются их физико-химические (*pH*, электрическая емкость, добротность колебательного контура), биохимические параметры (активность ферментов), что, очевидно, свидетельствует об изменении структуры содержащейся в них воды, в которой, вероятно, уменьшаются размеры гигантских гетерофазных кластеров воды и увеличивается количество более мелких кластеров.

2. При омагничивании терапевтическая активность лечебной грязи и лечебно-столовой минеральной воды существенно повышается. Эффект усиления восстановительных процессов в организме под влиянием комплексного воздействия магнитного поля и природных лечебных факторов проявляется как при опосредованном действии магнитного поля через изменение структуры минеральной воды, так и при сочетанном воздействии магнитного поля и лечебной грязи.

3. При действии магнитного поля Земли в высокоразбавленных водных растворах (10^{-20}-10^{-6} *M*) биологически активных веществ образуются наноразмерные молекулярные ансамбли (до 400 нм) – наноассоциаты. В гипоэлектромагнитных условиях в высокоразбавленных растворах наноассоциаты не образуются.

4. Магнитное поле играет существеную роль в формировании и изменении структуры воды и водосодержащих систем, вследствие чего повышается терапевтическая активность природных лечебных факторов.

Формирование наноассоциатов в высокоразбавленных водных растворах биологически активных веществ обуславливает некоторые биологические свойства этих растворов и возможно является базовым элементом, благодаря которому проявляется терапевтический эффект гомеопатических препаратов.

Литература

1. Албантова А.А. Влияние биологически активных соединений с антиоксидантной и рострегулирующей активностью на клеточные и субклеточные структуры: Автореф. дис. канд. биол. М.: 2016. 26 с.

2. Гончарук В.В., Орехова Е.А., Маляренко В.В. Влияние температуры на кластеры воды // Химия и технология воды. 2008. Т. 30, №2. С. 150–158.

3. Гончарук В.В., Смирнов В.Н., Сыроешкин А.В. Кластеры и гигантские гетерофазные кластеры воды // Химия и технология воды. 2007. Т. 29, №1. С. 3–17.

4. Зенин С.В. Вода. Биологические и энергоинформационные свойства воды. М., 2007. 48 с.

5. Иванова Т.Г., Гриднева Т.Д., Лаптев Б.И. Использование магнитопелоидотерапии для лечения остеоартроза в гериатрической практике. Методические рекомендации, утвержденные МЗ РФ, 1998. 7 с.

6. Илларионов В.Е. Магнитотерапия. М.: Книжный дом «Либроком», 2009. 135 с.

7. Коновалов А.И. Образование наноразмерных молекулярных ансамблей в высокоразбавленных водных растворах // Вестник РАН. 2013. Т. 83, № 12. С. 1076–1082.

8. Коновалов А.И., Рыжкина И.С. Образование наноассоциатов – ключ к пониманию физико-химических и биологических свойств высокоразбавленных водных растворов // Известия Академии наук. 2014. №1. С. 1–14.

9. Кузин А.М. Роль природного радиоактивного фона и вторичного биогенного излучения в явлении жизни. М.: Наука, 2002. 79 с.

10. Лаптев Б.И., Сидоренко Г.Н., Горленко Н.П. Современные электрофизические методы исследований структуры воды и водных растворов // Вода и экология. Проблемы и решения. 2014. №3. С. 21–32.

11. Лаптев Б.И., Сидоренко Г.Н., Горленко Н.П., Саркисов Ю.С., Антошкин Л.В., Кульченко А.К. Электрические свойства воды при внешних воздействиях // Водоочистка, водоподготовка, водоснабжение. 2014. № 9. С. 20–27.

References

Albantova AA. Vliyanie biologicheski aktivnykh soedineniy s antioksidantnoy i rostreguliruyushchey aktivnost'yu na kletochnye i subkletochnye struktury [Effect of biologically active compounds with growth-regulatory activity of the antioxidant and at the cellular and subcellular structures] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2016. Russian.

Goncharuk VV, Orekhova EA, Malyarenko VV. Vliyanie temperatury na klastery vody [Effect of temperature on the water clusters]. Khimiya i tekhnologiya vody. 2008;30(2):150-8. Russian.

Goncharuk VV, Smirnov VN, Syroeshkin AV. Klastery i gigantskie geterofaznye klastery vody [Clusters and huge heterophase water clusters]. Khimiya i tekhnologiya vody. 2007;29(1):3-17. Russian.

Zenin SV. Voda. Biologicheskie i energoinformatsionnye svoystva vody [Water. Biological and energoin-formation properties of water]. Moscow; 2007. Russian.

Ivanova TG, Gridneva TD, Laptev BI. Ispol'zovanie magnitopeloidoterapii dlya lecheniya osteoartroza v geriatricheskoy praktike. Metodicheskie rekomendatsii, utverzhdennye MZ RF [Using magnitopeloidoterapii for the treatment of osteoarthritis in geriatric practice. Guidelines, ut-curing MoH]; 1998. Russian.

Illarionov VE. Magnitoterapiya [magnetotherapy]. Moscow: Knizhnyy dom «Librokom»; 2009. Russian.

Konovalov AI. Obrazovanie nanorazmernykh molekulyarnykh ansambley v vysokorazbav-lennykh vodnykh rastvorakh [The formation of nanoscale molecular assemblies in aqueous solutions vysokorazbavlennyh]. Vestnik RAN. 2013;83(12):1076-82. Russian.

Konovalov AI, Ryzhkina IS. Obrazovanie nanoassotsiatov – klyuch k ponimaniyu fiziko-khimicheskikh i biologicheskikh svoystv vysokorazbavlennykh vodnykh rastvorov [nanoassotsiatov Education - the key to the understanding of the physico-chemical and biological properties of water solutions vysokorazbavlennyh]. Izvestiya Akademii nauk. 2014;1:1-14. Russian.

Kuzin AM. Rol' prirodnogo radioaktivnogo fona i vtorichnogo biogennogo izlucheniya v yavlenii zhizni [The role of natural background radiation and secondary biogenic emission phenomenon in the life of]. Moscow: Nauka; 2002. Russian.

Laptev BI, Sidorenko GN, Gorlenko NP. Sovremennye elektrofizicheskie metody issledovaniy struktury vody i vodnykh rastvorov [Modern research methods electrical structure of water and aqueous solutions]. Voda i ekologiya. Problemy i resheniya. 2014;3:21-32. Russian.

Laptev BI, Sidorenko GN, Gorlenko NP, Sar-kisov YuS, Antoshkin LV, Kul'chenko AK. Elektricheskie svoystva vody pri vneshnikh vozdeystviyakh [The electrical properties of water under external actions]. Vodoochistka, vo-dopodgotovka, vodosnabzhenie. 2014;9:20-7. Russian.

12. Лаптев Б.И., Сидоренко Г.Н., Горленко Н.П., Саркисов Ю.С., Антошкин Л.В., Севастьянова Е.В. Оценка изменений структурной организации воды и водосодержащих сред с использованием электрофизических методов исследования // Водоочистка, водоподготовка, водоснабжение. 2016. № 7. С. 16–23.

13. Левицкий Е.Ф., Гриднева Т.Д., Лаптев Б.И. Применение омагниченной минеральной воды "Карачинская" для лечения больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Пособие для врачей. Томск: Министерство здравоохранения Российской федерации. Томский НИИ курортологии и физиотерапии, 1998. 7 с.

14. Левицкий Е.Ф., Лаптев Б.И., Сидоренко Г.Н. Электромагнитные поля в курортологии и физиотерапии. Томск, 2000. 113 с.

15. Левицкий Е.Ф., Сидоренко Г.Н., Кузьменко Д.И., Тронова Т.М. Оценка биологического состояния сапропелей по их ферментативной активности // Вопр. курортол. физиотер. и ЛФК. 1995. № 6. С. 36–38.

16. Маленков Г.Г. Структура и динамика жидкой воды // Журнал структурной химии. 2006. Т.47. (прил.). С. 5–35.

17. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Чуносов С.Н., Фридзон К.Я. Биологическое действие сапропеля // Фундаментальные исследования. 2014. №9-11. С. 2474–2480.

18. Рахманин Ю.А., Кондратов В.К. Вода – космическое явление. М.: РАЕН, РАМН, 2002. 427 с.

19. Росляков Н.А., Страховенко В.Д., Сысо А.И. Месторождения сапропелевых залежей Новосибирской области. Материалы Всероссийского форума с международным участием. Томск, 2013. С. 276–279.

20. Салахутдинова О.А. Самоорганизация и свойства высокоразбавленных водных растворов производных гликольурила и бензойной кислоты: влияние температуры и строения веществ: Автореф. дис. канд. хим. Казань, 2016.123 с.

21. Сидоренко Г.Н. Влияние сапропелей с разными биологическими свойствами на динамику функционального состояния печени в эксперименте: Автореф. дисс. канд. биол.наук. Томск, 1997. 25 с.

Laptev BI, Sidorenko GN, Gorlenko NP, Sarkisov YuS, Antoshkin LV, Sevast'yanova EV. Otsenka izmeneniy strukturnoy organizatsii vody i vodosoderzhashchikh sred s ispol'zovaniem elektrofizicheskikh metodov issledovaniya [Evaluation of changes in the structural organization of water and water-based environments using electro research methods]. Vodoochistka, vodopodgotovka, vodosnabzhenie. 2016;7:16-23. Russian.

Levitskiy EF, Gridneva TD, Laptev BI. Primenenie omagnichennoy mineral'noy vody "Karachinskaya" dlya lecheniya bol'nykh s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta. Posobie dlya vrachey [The use of magnetized mineral water "Karachinskaya" for the treatment of patients with diseases of the gastrointestinal tract. Manual for physicians]. Tomsk: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii. Tomskiy NII kurortologii i fizioterapii; 1998. Russian.

Levitskiy EF, Laptev BI, Sidorenko GN. Elektromagnitnye polya v kurortologii i fizioterapii [Elektromagnitnye polya v kurortologii i fizioterapii]. Tomsk; 2000. Russian.

Levitskiy EF, Sidorenko GN, Kuz'menko DI, Tronova TM. Otsenka biologicheskogo sostoya-niya sapropeley po ikh fermentativnoy ak-tivnosti [Biological evaluation of the state of sapropel in their enzymatic activity]. Vopr. kurortol. fizioter. i LFK. 1995;6:36-8. Russian.

Malenkov GG. Struktura i dinamika zhidkoy vody [Structure and dynamics of liquid water]. Zhurnal strukturnoy khimii. 2006;47(pril.):5-35. Russian.

Platonov VV, Khadartsev AA, Chunosov SN, Fridzon KYa. Biologicheskoe deystvie sapropelya [The biological effect of sapropel]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;9-11:2474-80. Russian.

Rakhmanin YuA, Kondratov VK. Voda – kosmicheskoe yavlenie [Water - cosmic phenomenon]. Moscow: RAEN, RAMN; 2002. Russian.

Roslyakov NA, Strakhovenko VD, Syso AI. Mestorozhdeniya sapropelevykh zalezhey Novosibirskoy oblasti. Materialy Vserossiyskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem [Deposits of sapropel deposits of the Novosibirsk region. Materials of All-Russian forum with international participation]. Tomsk; 2013. Russian.

Salakhutdinova OA. Samoorganizatsiya i svoy-stva vysokorazbavlennykh vodnykh rastvorov proizvodnykh glikol'urila i benzoynoy ki-sloty: vliyanie temperatury i stroeniya ve-shchestv [Self-organization and properties of aqueous solutions vysokorazbavlennyh glikolurila derivatives and benzoic ki-slots: the effect of temperature and structure ve substances] [dissertation]. Kazan' (Kazan' re-gion); 2016. Russian.

Sidorenko GN. Vliyanie sapropeley s raznymi biologicheskimi svoystvami na dinamiku funktsional'nogo sostoyaniya pecheni v ekspe-rimente [Effect of sapropel with different bio-logical properties of the dynamics of the func-tional state of the liver in the experi-ments] [dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 1997. Russian.

22. Сидоренко Г.Н., Лаптев Б.И., Горленко Н.П., Саркисов Ю.С., Антошкин Л.В. Возможности электрофизических методов исследования и термометрии для оценки структуры водосодержащих сред (растворов, растительных и животных объектов) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 7-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/7-3.pdf (дата обращения: 12.05.2016). DOI: 10.12737/20078.

Sidorenko GN, Laptev BI, Gorlenko NP, Sarki-sov YuS, Antoshkin LV. Vozmozhnosti elektrofizicheskikh metodov issledovaniya i termometrii dlya otsenki struktury vodosoderzhashchikh sred (rastvorov, rastitel'nykh i zhivotnykh ob"ektov) [opportunities of electrophysical methods of research and thermometry to estimate structure of water-containing mediums (solutions, vegetative and animal objects)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 May 12];2[about 11 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/7-3.pdf. DOI: 10.12737/20078.

23. Смирнов А.Н., Сыроешкин А.В. Супранадмолекулярные комплексы воды // Рос. хим. ж. 2004. Т. 48, № 2. С. 125–135.

Smirnov AN, Syroeshkin AV. Supranadmolekulyarnye kompleksy vody [Supranadmolekulyarnye water systems]. Ros. khim. zh. 2004;48(2):125-35. Russian.

24. Улащик В.С. Вода – ключевая молекула в действии лечебных физических факторов // Вопр.курортол. физиотер. и ЛФК. 2002. №1. С. 3–9.

Ulashchik VS. Voda – klyuchevaya molekula v deystvii lechebnykh fizicheskikh faktorov [Water - a key molecule in the action of therapeutic physical factors]. Vopr. kurortol. fizioter. i LFK. 2002;1:3–9. Russian.

25. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода - структурная основа адаптации. Москва: Смоленск, 2004. 151 с.

Farashchuk NF, Rakhmanin YuA. Voda - strukturnaya osnova adaptatsii [Water - the basis of structural adaptation]. Moscow: Smolensk; 2004. Russian.

26. Фриденберг Л.Л. Оптимизация условий хранения лечебных грязей различных типов // Актуальные вопр. пелоидобальнеотерапии: Тез. докл. Междунар. симп. УССР-Венгрия- Одесса, 1990. С. 224–225.

Fridenberg LL. Optimizatsiya usloviy khraneniya lechebnykh gryazey razlichnykh tipov [Optimization of conditions for storage of different types of medicinal mud]. Aktual'nye vopr. peloidobal'neoterapii: Tez. dokl. Mezhdunar. simp. USSR-Vengriya- Odessa; 1990. Russian.

27. Ho M-W. Large Supramolecular Water Clusters Caught on Camera - A Review // Water. 2013. T. 6. P. 1–12.

Ho M-W. Large Supramolecular Water Clusters Caught on Camera - A Review. Water. 2013;6:1-12.

28. Konovalov A., Ryzhkina I., Maltzeva E., Murtazina L., Kiseleva Yu., Kasparov V., Palmina N., Nanoassociate formation in highly diluted water solutions of potassium phenosan with and without permalloy shielding // Electromagn. Biol. Med. 2015. V.34, N2. P. 141–146.

Konovalov A, Ryzhkina I, Maltzeva E, Murtazina L, Kiseleva Yu, Kasparov V, Palmina N, Nanoassociate formation in highly diluted water solutions of potassium phenosan with and without permalloy shielding. Electromagn. Biol. Med. 2015;34(2):141-6.

29. Michaelides A., Morgenstern K. Ice nanoclusters at hydrophobic metal surfaces // Nature Materials. 2007. T. 6. P. 597–601.

Michaelides A, Morgenstern K. Ice nanoclusters at hydrophobic metal surfaces. Nature Materials. 2007. T. 6. P. 597-601.

30. Sedlak M. Large-Scale Supramolecular Structure in Solutions of Low Molar Mass Compounds and Mixtures of Liquids: I. Light Scattering Characterization // J. Phys. Chem. B. 2006. N. 110. P. 4329–4338.

Sedlak M. Large-Scale Supramolecular Structure in Solutions of Low Molar Mass Compounds and Mixtures of Liquids: I. Light Scattering Characterization. J. Phys. Chem. B. 2006;110:4329-38.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 82–88

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 82–88

УДК: 612.612 DOI: 12737/25244

ТРАДИЦИОННАЯ МЕДИЦИНА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОЛОВОГО ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН. КОНЕЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.Г. АГАСАРОВ[*], Р.А. ГУРЦКОЙ[**]

[*] *Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии Минздрва России, Новый Арбат, 32, Москва, 121099, Россия*

[**] *Дорожный урологический центр Ростова-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92А, Ростов-на-Дону, 344011, Россия*

Аннотация. В результате оценки сексуальной деятельности 790 здоровых мужчин была выделена группа из 284 мужчин (36%), характеризующихся снижением уровня половой деятельности – до 50% по отношению к оптимуму. У данных мужчин прослеживалось переплетение гуморальных, невротических и вегетативных влияний, обусловливающих ухудшение сексуального здоровья.

Первый этап работы был посвящен оценке эффективности самостоятельного (изолированного) применения ряда фито- и гомеопатических препаратов. Установлено, что лекарственное воздействие обеспечивает умеренное (в пределах 45-50%) благотворное влияние на сексуальную сферу, превосходящее плацебо-стимуляцию. Факт недостаточного влияния лекарственной стимуляции определил целесообразность дополнительного использования физических методов.

В связи с этим очередной этап был направлен на анализ возможностей комплекса из гомеопатии и точечного массажа. Показано, что в ходе технологии прослеживается потенцирование гомеопатического и рефлекторного эффектов, с суммарным эффектом в 60%. Причем в ходе этого вида коррекции прослеживается стимулирующее, андрогенное влияние, дополненное мягким сосудистым эффектом.

В следующей фазе исследования была уточнена результативность технологии, объединяющей гомеопатию и динамическую электронейростимуляцию. Как и в предыдущем разделе, представленные данные свидетельствуют об эффективности предложенного комплекса – в пределах 62%. Отмечаемый при этом сосудистый эффект более отчетлив по сравнению с сочетанием гомеопатии и массажа, возможность выполнения методики в бытовых условиях.

На завершающем этапе был выполнен анализ эффективности различных схем спектральной фототерапии, которая не уступая другим технологиям в реализации нейро-гуморального влияния, превосходила их в степени достижения других эффектов. Причем сходные положительные результаты были получены в результате применения как стандартного трудоемкого, так и предложенного нами экспресс варианта фототерапии – в 70 и 65% наблюдений соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют о системном влиянии предложенных комплексов и спектральной фототерапии на сексуальную сферу мужчин. Здесь также необходимо выделить возможности дифференцированного применения этих технологий.

Ключевые слова: мужское сексуальное здоровье, традиционная медицина, рефлексотерапия, клиническая гомеопатия, динамическая электростимуляция, спектральная фототерапия.

TRADITIONAL MEDICINE IN THE RECOVERY OF MEN'S SEXUAL HEALTH. THE FINAL RESULTS OF LONG-TERM RESEARCH

L.G. AGASAROV[*], R.A. GURTSKOY[**]

[*] *Russian Scientific Center of Medical Rehabilitation and Health Resort of the Ministry of Public Health, Novy Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia*

[**] *Rostov-on-Don Road urological center, Str. Varfolomeeva, 92A, Rostov-on-Don, 344011, Russia*

Abstract. The results of evaluation of sexual activity of 790 healthy men allowed to determine a group of 284 men (36%), characterized by a decrease in the level of sexual activity - up to 50% with respect to the optimum. There is an interlacing of humoral, neurological and autonomic effects, causing the deterioration in sexual health in these men.

The first phase of the work was devoted to evaluating the effectiveness of an independent (isolated) application of a number of phyto - and homeopathic preparations. It was found that the drug effects provide a moderate (in the range 45-50%) and a positive effect on the sexual sphere, superior to placebo stimulation. The fact of inadequate effect of drug stimulation determines the feasibility of the additional use of physical methods.

In this regard, the next stage was aimed at the analysis of the complex features of homeopathy and acupressure. It is shown that there is a homeopathic and reflex potentiation effects with the total effect of 60%. Moreover, during this type of correction it is observed stimulating, androgenic effect with supplemented soft vascular effect.

In the next phase of the study it was verified the effectiveness of the technology, combining homeopathy and dynamic electro-neurostimulation. The data show the effectiveness of the proposed complex - within 62%. The revealed vascular effect is more distinct in comparison with a combination of homeopathy and massage, as well as it allows to perform the procedure in the domestic environment.

The final stage was an analysis of the effectiveness of various schemes of spectral phototherapy, which in comparison to other technologies for the implementation of neuro-humoral effect, surpassed them in order to achieve other effects. Moreover, similar positive results were obtained by the use of a standard time-consuming and express variant phototherapy proposed by the authors - 70 and 65% of observations, respectively.

The findings confirm the systemic impact of the proposed facilities and the spectral phototherapy in the sexual sphere of men. It is also necessary to highlight the possibility of a differentiated application of these technologies.

Key words: men's sexual health, traditional medicine, reflex therapy, clinical homeopathy, dynamic electrical, spectral phototherapy.

Статистические исследования подводят к неутешительным выводам – в стране более чем у трети условно здоровых мужчин прослеживается отчетливое снижение уровня сексуальной деятельности. Причем если в 60-х годах прошлого столетия доля подобных лиц составляла 8%, в 90-х годах – 23%, то сегодня превышает 30% [4,9]. Кроме того, у 60% мужчин репродуктивного возраста выявляются как минимум два фактора риска, затрагивающих половую сферу [7]. Соответственно, указанная популяция мужчин составляет группу риска в плане формирования сексуальной патологии.

В этом контексте следует согласиться с мнением Ш.Н. Галимова [6] о выходе проблемы охраны здоровья мужчин за «рамки собственно здравоохранения и переход ее в разряд национальной безопасности». Тем не менее, большинство современных работ направлено на разработку лечебных программ при уже развернутой сексуальной патологии. Вопросам же профилактики, включая коррекцию половой деятельности мужчин упомянутой группы риска, уделяется явно меньшее внимание.

Сложившаяся ситуация обусловила проведение собственного исследования [2] путем анализа полового здоровья 790 практически здоровых мужчин в возрасте от 23 до 35 лет. Изыскание, по сути, явилось репрезентативной выборкой, объединившей характеристики молодых мужчин, проживающих в Ростове, Краснодарском крае и Москве, отражая, скорее всего, общую ситуацию в стране. В результате была выделена группа риска из 284 мужчин (36% от всего контингента), характеризующаяся снижением уровня половой деятельности. В качестве подтверждения, основные показатели (предприимчивость, степень эрекции, продолжительность акта и др.) в группе уступали оптимуму на 30-50%. К тому же нельзя исключить, что представленные цифры, опирающиеся исключительно на субъективный феномен – ответы респондентов, могут быть занижены.

В свою очередь, 260 из этих мужчин, с учетом согласия и ряда других моментов, были отобраны для дальнейшего анализа. Особое внимание при этом было сосредоточено на тех внутренних и внешних предрасполагающих факторах, которые поддаются коррекции. Среди них выделяются нейро-гуморальные влияния и определенные типы нервно-психических расстройств. Кроме того, фиксировали проявления (стертые) патологии предстательной железы или дорсопатий на поясничнокрестцовом уровне. В результате была подтверждена типичность для обследуемой группы всех выделенных негативных факторов. У большей части (56%) мужчин в ходе сексологического осмотра установлено ослабление половой конституции, способствующее ограниче-

нию половой деятельности [5]. В остальных наблюдениях прослеживались преимущественно средние и, гораздо реже, сильные конституциональные типы.

Представленным генетическим характеристикам соответствовал уровень активности гипофиз-гонадной системы. В частности, у лиц с ослабленной конституцией снижение уровня тестостерона в сыворотке крови сочеталось с инверсией соотношения этого и фолликулостимулирующего гормона гипофиза, свидетельствуя о нарушении обратной связи гонады – гипофиз. Для мужчин со средней или, тем более, сильной половой конституцией было типичным незначительное снижение концентрации тестостерона в крови при благоприятном балансе с уровнем тропных гормонов гипофиза.

В ходе оценки психического статуса у 54% мужчин были выявлены патологические проявления, с доминированием признаков астено-невротизации. Насыщенность клинической картины вегетативными реакциями позволяет сделать вывод о формирования психо-вегетативного синдрома.

При оценке сегментарного обеспечения полового аппарата мужчин была подтверждена сохранность нервно-мышечных структур, верифицированная электромиографически. Однако у трети лиц были установлены нерезко выраженные признаки дорсопатии на поясничном уровне и/или патологии простаты (преимущественно в виде застойного варианта). Известно, что подобные сдвиги оказывают негативное влияние на сегментарные механизмы за счет реализации ряда эффектов и, в том числе, рефлекторно-сосудистых.

Таким образом, у подавляющего большинства мужчин группы риска прослеживается переплетение и взаимовлияние гуморальных, астено-невротических и вазо-вегетативных влияний. Иначе говоря, речь идет о формировании замкнутого патологического круга, обуславливающего напряжение и срыв гомеостаза и адаптационных механизмов.

В свою очередь, выявленное снижение сексуальной функции мужчин подводит к другой, не менее важной задаче – ее восстановлению. В этой связи следует указать, что сама логика профилактического направления подтверждают целесообразность применения с этой целью физиологичных методов, к которым по праву относят технологии традиционной медицины.

В первую очередь необходимо выделить лекарственные варианты – клиническую гомеопатию и фитотерапию, отличающиеся мягким и до известной степени эффективным влиянием. Помимо этого, учитывая сложность обеспечения половой функции, представляется целесообразным дополнение лекарственной стимуляции определенными видами физического воздействия. Среди их разнообразия наше внимание привлекли два неинвазивных способа рефлексотерапии – точечный массаж и *динамическая электростимуляция* (ДЭНС). Выбор первого объясняется особенностями действия, близкого к природе человека, а перспективы использования другого определяются результативностью и доступностью, включая самостоятельное применение [8]. В формате заданной темы также представляет особый интерес оригинальная технология *спектральной фототерапии* (СФТ), зарекомендовавшая себя при различной патологии [3].

Первый этап исследования был посвящен оценке эффективности специфических фито – и гомеопатических препаратов. Для выполнения поставленной задачи мужчины были разделены на 4 группы. При этом в двух первых группах применяли гомеопатические средства «Адам» и «Эректин», в 3-ей – фитопрепарат «Верона». В группе сравнения использовали плацебо. Продолжительность воздействия во всех группах составила 6 недель.

В результате в трех основных группах восстановление сексуальной функции отметило сопоставимое количество мужчин – 45-50%, тогда как в группе сравнения – 30% (соответствуя эффективности плацебо). При этом показатели половой деятельности мужчин основных групп возрастали среднем на 15-20%, а группы сравнения – в пределах 10%.

В плане трактовки полученных результатов принципиально важным является тот факт, что во всех группах мужчины с улучшением состояния отличались сильной или средней половой конституцией. Исходя из этого, реализацию наблюдаемых эффектов следует связывать с «включением» внутренних, функциональных резервов организма. Напротив, при слабости половой конституции и так исходно уменьшенные резервные возможности ограничивали лекарственное терапевтическое влияние.

В выделенных группах прослеживалась мозаичность наблюдаемых объективных изменений. В частности, только в результате приема гомеопатических медикаментов установлена тенденция к восстановлению равновесия между уровнем тестостерона и фолликулостимули-

рующего гормона гипофиза, что может объясняться адекватным и сбалансированным подбором их компонентов.

Наблюдаемые изменения в психическом статусе обследуемых мужчин всех групп, отметивших восстановление половой функции, проявлялись регрессом признаков астено-невротизации. Однако в 61% наблюдений они были незначительны, что подтверждалось результатами психологического тестирования. Кроме того, ни в одной из групп не наблюдалось редукции вазоспастических реакций, что в принципе объяснимо, так как к регрессу сосудистых сдвигов ведет применение иных, в первую очередь, физических методов.

Следовательно, в ходе исследования подтверждено умеренное по выраженности влияние препаратов на сексуальную сферу, превосходящее, тем не менее, плацебо. При этом невысокая результативность применяемых средств до известной степени может парадоксально объясняться сохранной в целом сексуальной сферой обследуемых, тогда как в условиях отчетливой патологии результативность подобного воздействия возрастает до 65%.

Данный факт подтверждает целесообразность дополнительного (к медикаментам) использования физических методов, в частности, – рефлексотерапии. Исходя из этого, следующий этап исследования был направлен на оценку подхода, объединившего гомеопатию и точечный массаж. В соответствии с форматом работы, мужчины были разделены на три группы. Методически в основных группах массаж проводили на фоне назначения гомеопатических препаратов, используя в 1-ой группе «Адам», а во 2-ой – «Эректин». В группе сравнения массаж выполняли на фоне гомеопатического плацебо. Длительность стимуляции во всех группах, как и в предыдущем разделе, составляла 6 недель.

В результате мужчины основных групп указали на улучшение сексуальной деятельности в 60 и 55% наблюдений соответственно, т.е., с некоторым приоритетом препарата «Адам». (В группе сравнения улучшение качества половых функций прослеживалось в 40% наблюдений, как следствие умеренных терапевтических возможностей точечного массажа). Таким образом, результативность предложенного комплекса достоверно превышала подобные положительные сдвиги в случае самостоятельного применения медикаментов.

Различия в эффективности применяемых подходов соответствовали сдвигам характеристик сексуальной деятельности мужчин. Так, в основных группах оцениваемые позиции возрастали в среднем на 30-35%, тогда как в группе сравнения не достигали и 20%. При этом важно, что положительные изменения в основных группах прослеживались у лиц не только со средней, но и ослабленной (в 25% случаев) половой конституцией. Таким образом, в данном случае эффект обеспечивался за свет задействования не только функциональных резервов, но и других, дополнительных механизмов. В частности, в ходе подобной коррекции устранялись признаки нерезко выраженной уро- или вертеброгенной патологии.

Клинические данные были верифицированы результатами дополнительного обследования, в частности, отчетливыми изменениями активности гипофиз-гонадной системы в основных группах. К примеру, позитивные сдвиги в соотношении концентрации тестостерона и фолликулостимулирующего гормона гипофиза приобретали достоверный характер. Установленный факт объяснялся андрогенным влиянием гомеопатических средств, дополненным акупунктурной стимуляцией гуморальных систем.

Подобной зависимости не прослеживалось в отношении психического статуса наблюдаемых лиц. Несмотря на достигаемый сексологический эффект, у более половины мужчин всех групп сохранялись психопатологические отклонения. С другой стороны, при анализе сосудистого обеспечения половой функции во всех группах были отмечены благоприятные (на уровне тенденции) изменения регионарного кровообращения. Данный эффект объясняется реакцией на раздражение т.н. «сосудистых» акупунктурных точек.

В очередной фазе были проанализированы механизмы и результативность еще одной технологии, объединяющей гомеопатию и ДЭНС. При этом, ориентируясь на результаты предыдущих разделов, в качестве фармакологического агента был выбран препарат «Адам».

Находящиеся под наблюдением мужчины были разделены на 3 группы: в 1-ой группе динамическую электростимуляцию проводили на фоне гомеопатического плацебо, а во 2-ой – сочетанно назначали препарат «Адам» и ДЭНС. В группе сравнения выполняли еще один вариант плацебо, уже путем имитации электростимуляции. Аналогично предыдущим разделам,

продолжительность воздействия в группах составила 6 недель.

В результате в 1-ой группе улучшение отметило 50% мужчин, тогда как во 2-ой прослеживалось потенцирование эффектов, с ростом суммарного показателя улучшения до 62%. В группе сравнения, напротив, на повышение сексуальной функции указало 30% лиц. Эти различия коррелировали со степенью изменений параметров сексуальной деятельности: если в первых группах они возрастали на 25-30%, то в группе сравнения – в пределах 15%. Примечательно, что положительные сдвиги в случае сочетания препарата и электростимуляции наблюдались у лиц не только с сильной или средней, но и ослабленной половой конституцией.

При анализе динамики объективных характеристик в 1-ой группе – по сути, самостоятельного применения ДЭНС, а тем более в группе сравнения, не прослеживалось изменений в активности гипофиз-гонадной системы. Напротив, во 2-ой группе, в случае комплексного применения гомеопатии и электростимуляции, изменения в соотношении тестостерона и ФСГ приобретали достоверный характер. Установленный факт опять-таки объяснялся потенцированием лекарственного и физического эффектов.

Кроме того, как и в предыдущих разделах, благоприятные изменения психического статуса прослеживались не более чем у половины мужчин с улучшением сексологического статуса. В ходе оценки динамики показателей регионарного кровообращения только в двух первых группах были отмечены благоприятные изменения, которые естественно связывали с влиянием электростимуляции. Следует подчеркнуть, что в этом плане ДЭНС превосходила (недостоверно) «сосудистое» влияние точечного массажа.

Кроме того, преимуществом электростимуляции является возможность выполнения методики в бытовых условиях, причем не только самим мужчиной, но и его партнершей, что уже несет дополнительный психотерапевтический заряд.

На завершающем этапе была выполнена оценка результативности СФТ, объединяющей рефлекторное и микроэлементное влияние. Данный тип коррекции, в отличие от других технологий, представленных 6-ти недельным циклом, укладывался в 3 недели.

С учетом поставленных задач, мужчины были разделены на три группы – две основные и одну сравнения: в 1-ой группе применяли стандартную, трудоемкую схему СФТ, а во 2-ой – экспресс-вариант воздействия. В группе сравнения проводили плацебо, имитируя стандартную методику фототерапии.

В результате в 1-ой группе улучшение в сексуальной деятельности отметило 70% мужчин, а во 2-ой – 65%, т.е., незначительно меньше. При этом важно, что благоприятная динамика показателей в обеих группах отмечалась у лиц не только с сильной или средней, но и ослабленной половой конституцией. В группе сравнения восстановление половых функций было установлено всего в 30% наблюдений, причем исключительно у мужчин с сильной конституцией. Соответственно, позиции сексуальной деятельности в двух первых группах возрастали в среднем на 30%, а в группе сравнения – на 20%.

В основных группах в ходе объективного анализа наблюдалось восстановление равновесия между уровнем тестостерона и фолликулостимулирующего гормона гипофиза. Следовательно, объективно подтверждалась реализация положительного андрогенного эффекта, не уступающего и даже превосходящего возможности сочетания гомеопатической и рефлекторной стимуляции. С другой стороны, в группе сравнения значимых изменений в гормональном статусе мужчин не наблюдалось.

Сходная картина распределения эффектов наблюдалась и при психологическом обследовании. В частности, положительные изменения (в виде редукции астено-невротических проявлений) в основных группах носили сопоставимый характер и проявлялись в процентном отношении (62%) большей частотой, чем при использовании других технологий. Напротив, в группе сравнения изменения в психическом статусе мужчин наблюдались всего в 20% случаев.

Оба варианта СФТ также отличались результативностью и в плане улучшения регионарного кровообращения, что в известной степени объясняет устранение признаков уро - или вертеброгенной патологии. Таким образом, СФТ, не уступая другим технологиям в нейро-гуморальном влиянии, превосходила их в достижения других эффектов. Примечательно, что сходные положительные результаты были получены в результате применения как стандартного трудоемкого, так и экспресс варианта фототерапии.

В целом, результаты исследования свидетельствуют о системном влиянии медикаментозно-рефлекторных комплексов и СФТ на состояние сексуальной сферы мужчин. Здесь

также необходимо выделить возможности дифференцированного применения предложенных технологий.

Катамнестический анализ, проведенный через полгода по завершению коррекции, подтвердил сохранение основных тенденций, отмеченных на предыдущем этапе. В частности, установлена недостаточная устойчивость эффектов в случае самостоятельного использования фито- или гомеопатических препаратов. В данных группах избирательно сохранялся относительно благоприятный баланс содержания в крови тестостерона и фолликулостимулирующего гормона гипофиза. С другой стороны, наблюдалось нарастание признаков астено-невротизации, подтвержденное результатами психологического тестирования. Помимо этого, сосудистые показатели оставались на прежнем, неудовлетворительном уровне.

В свою очередь, установленный факт является подтверждением необходимости дополнения лекарственной стимуляции тем или иным видом физического воздействия. Это продемонстрировано в ходе оценки терапевтической надежности рефлекторно-гомеопатических комплексов. Катамнестический анализ свидетельствовал в этих случаях о большей (достоверно) устойчивости положительных изменений. В частности, в ответ на сочетанное применение точечного массажа и гомеопатии достигнутый уровень сексуальной деятельности сохранило в среднем 60% мужчин, практически вдвое превышая аналогичный показатель группы сравнения.

Представленные клинические характеристики были дополнены результатами объективного обследования. Установлено, что только комплексный подход обеспечивал сохранение благоприятных изменений как в состоянии гипофиз-гонадной системы, так и в психическом статусе. К преимуществам предложенного подхода, помимо других эффектов, следует также отнести устойчивость (умеренную) сосудистого эффекта.

Сходные результаты обеспечивал и другой комплекс, объединивший гомеопатию и динамическую электростимуляцию, с сохранением положительных результатов в 63% наблюдений. Аналогичные показатели в сравниваемых группах (включая и ДЭНС на фоне гомеопатического плацебо) уступали представленной цифре и были равны 55 и 33% соответственно.

Результаты объективного обследования подтвердили терапевтическую надежность используемого комплекса. Как и по завершению коррекции, в этой группе прослеживался удовлетворительный уровень активности гипофиз-гонадной системы и благоприятное расположение шкал психологических тестов.

Отметим, что благоприятные изменения сосудистого фона, наблюдаемые на первом этапе коррекции, были относительно устойчивы только в группах с применением ДЭНС – как сочетано, так и самостоятельно. Более того, динамическая электростимуляция (с препаратом или без) в этом плане превосходила, хотя и недостоверно, возможности комплекса из точечного массажа и гомеопатии.

Также продемонстрирована терапевтическая надежность обоих вариантов (стандартного и экспресс) спектральной фототерапии, при отсутствии различий между показателями внутри этих групп. В частности, суммарно удовлетворительный уровень половой деятельности у мужчин этих групп сохранялся в 60% и 50 наблюдений соответственно, тогда как в группе сравнения, имитирующей СФТ, – в 25%.

Клинические характеристики были дополнены результатами объективного обследования. При этом только в основных группах сохранялось достигнутое равновесие между содержанием тестостерона и фолликулостимулирующего гормона гипофиза. Помимо того, у данных мужчин отмечалось благоприятное расположение шкал психологического профиля. Положительные сосудистые изменения также носили устойчивый характер только в основных группах.

При этом общим для всех используемых технологий являлось преимущественное сохранение эффекта у лиц с сильной или средней половой конституцией, отражая принципиальную значимость генетических характеристик.

Заключение. Таким образом, подтверждена терапевтическая надежность, в отличие от самостоятельного применения лекарственных средств, сочетанных технологий и различных вариантов спектральной фототерапии. В свою очередь, выполненная работа открывает перспективы создания и внедрения в практику комплексной программы мероприятий, направленных на восстановление мужского сексуального здоровья. Важным является и возможность переноса полученных данных на собственно сексопатологию, при уже сформированной патологии.

Литература

1.Агасаров Л.Г., Разумов А.Н. Традиционные технологии в восстановлении сексуального здоровья мужчины. М., 2006. 197 с.

2.Агасаров Л.Г., Гурцкой Р.А. Комплексный подход к восстановлению мужского полового здоровья // Паллиативная медицина и реабилитация. 2011. № 2. С. 35–37.

3.Агасаров Л.Г., Гурцкой Р.А. Мужское сексуальное здоровье и способы его восстановления: учебное пособие, гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. М., 2011. 62 с.

4.Билич Г.Д. Мужчина в 21-м веке. Мужское здоровье и долголетие. М., 2008. С. 23–25.

5.Васильченко Г.С. Изменение обращаемости за сексопатологической помощью как показатель социально-экономического неблагополучия страны на пороге 21 века. Сексуальное здоровье человека на рубеже веков. М., 1999. С. 8–9.

6.Галимов Ш.Н. Государственная политика в области охраны мужского здоровья. Мужское здоровье и долголетие. М., 2008. С. 32–32.

7.Мужское здоровье – проблема общая. Мужское здоровье и долголетие / Гусева С.Л., Генералова М.М., Петрова О.В. [и др.]. М., 2008. С. 35.

8.Дробышев В.А., Умникова М.В. Влияние динамической электростимуляции на клиническое течение хронического простатита. Восстановительная медицина и реабилитация. М., 2008. С. 68–69.

9. Никитин А.А. Сочетанное применение гомеопатии и точечного массажа в восстановлении сексуальной функции мужчин: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2009. 21 с.

10. Рукин Е.М., Мигунов С.А., Садагов Ю.М., Творогова А.В. Спектральная фототерапия – способ введения и экспресс-анализ микроэлементов // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9, Вып. 12. С. 61–62.

References

Agasarov LG, Razumov AN. Traditsionnye tekhnologii v vosstanovlenii seksual'nogo zdorov'ya muzhchiny [Traditional technology in restoring the sexual health of men]. Moscow; 2006. Russian.

Agasarov LG, Gurtskoy RA. Kompleksnyy podkhod k vosstanovleniyu muzhskogo polovogo zdorov'ya [A comprehensive approach to the restoration of male sexual health]. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2011;2:35-7. Russian.

Agasarov LG, Gurtskoy RA. Muzhskoe seksual'noe zdorov'e i sposoby ego vosstanovleniya: uchebnoe posobie, grif UMO po meditsinskomu i farmatsevticheskomu obrazovaniyu vuzov Rossii [Men's sexual health and ways to restore: a tutorial, neck UMO on medical and pharmaceutical education universities in Russia]. Moscow; 2011. Russian.

Bilich GD. Muzhchina v 21-m veke. Muzhskoe zdorov'e i dolgoletie [The man in the 21st century. Men's Health and Longevity]. Moscow; 2008. Russian.

Vasil'chenko GS. Izmenenie obrashchaemosti za seksopatologicheskoy pomoshch'yu kak pokazatel' sotsial'no-ekonomicheskogo neblagopoluchiya strany na poroge 21 veka. Seksual'noe zdorov'e cheloveka na rubezhe vekov [Changing the uptake of seksopatologicheskih using as an indicator of socio-economic disadvantage of the country on the threshold of the 21st century. Sexual health in the turn of the century]. Moscow; 1999. Russian.

Galimov ShN. Gosudarstvennaya politika v oblasti okhrany muzhskogo zdorov'ya. Muzhskoe zdorov'e i dolgoletie [State in the field of men's health policy. Men's Health and Longevity]. Moscow; 2008. Russian.

Guseva SL, Generalova MM, Petrova OV, et al. Muzhskoe zdorov'e – problema obshchaya. Muzhskoe zdorov'e i dolgoletie [Men's Health - a common problem. Men's Health and Longevity]. Moscow; 2008. Russian.

Drobyshev VA, Umnikova MV. Vliyanie dinamicheskoy elektrostimulyatsii na klinicheskoe techenie khronicheskogo prostatita. Vosstanovitel'naya meditsina i reabilitatsiya [Influence of dynamic electrostimulation on the clinical course of chronic prostatitis. Regenerative medicine and rehabilitation]. Moscow; 2008. Russian.

Nikitin AA. Sochetannoe primenenie gomeopatii i tochechnogo massazha v vosstanovlenii seksual'noy funktsii muzhchin [The combined use of homeopathy and acupressure in restoring sexual function of men] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.

Rukin EM, Migunov SA, Sadagov YuM, Tvorogova AV. Spektral'naya fototerapiya – sposob vvedeniya i ekspress-analiz mikroelementov [Spectral phototherapy - the method of administration and rapid analysis of trace elements]. Mikroelementy v meditsine. 2008;9(12)61-2. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 89–93
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 89–93

УДК: 616.12-008.3-073.96:796/799 DOI: 12737/25245

ВЛИЯНИЯ СОСУДИСТОЙ НАГРУЗКИ СЕРДЦА И ЕГО СОКРАТИМОСТИ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У СПОРТСМЕНОВ

В.Р. ОРЕЛ[*], Р.В. ТАМБОВЦЕВА[*], Е.А. ТУРКОВА[**]

[*]Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодёжи и туризма, Сиреневый б-р, 4, Москва, 105122, Россия
[**] ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой», Мичуринский пр., 6, Москва, 119330, Россия

Аннотация. *Частота сердечных сокращений* (ЧСС) является наиболее доступным для измерения показателем. С целью контроля индивидуальной реакции на нагрузочность физических упражнений ЧСС измеряется при выполнении спортсменами мышечной работы разных типов (работа на силовых тренажерах, различные виды тренировочных и соревновательных нагрузок). По величине ЧСС и ее динамике при мышечной работе и восстановлении можно объективно судить о функциональном состоянии сердечнососудистой системы спортсмена, об уровне его индивидуальной физической работоспособности, а также об адаптивной реакции на ту или иную физическую нагрузку. Однако ЧСС не является самостоятельным детерминантом физического состояния спортсмена. Величина ЧСС формируется в результате взаимодействия основных физиологических механизмов, определяющих гемодинамический режим сердечного выброса. Сердечный ритм зависит, с одной стороны, от сократимости сердца, от венозного возврата, от объемов предсердий и желудочков сердца, а с другой стороны, – от сосудистой нагрузки сердца, основными компонентами которой являются эластическое и периферическое сопротивления артериальной системы. Величины сосудистых сопротивлений артериальной системы зависят от мощности мышечной работы и времени ее выполнения. Чувствительность ЧСС к изменениям сосудистой нагрузки сердца и его сократимости определялась у спортсменов по результатам парного регрессионного анализа одновременно зарегистрированных данных ЧСС, периферического *R* и эластического *Ea* сопротивлений (сосудистая нагрузка сердца), а также *механической мощности (W)* сердечных сокращений (сократимость сердца). Коэффициенты чувствительности и коэффициенты парной корреляции между ЧСС и показателями сосудистой нагрузки и сократимости левого желудочка сердца спортсмена определялись в покое и при выполнении мышечной работы на велоэргометре. Показано, что с ростом мощности велоэргометрической нагрузки и увеличением ЧСС возрастают также коэффициенты корреляции и чувствительности между ЧСС и показателями *R, Ea и W*.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, артериальное давление, фазовые интервалы сердечного цикла, сосудистые сопротивления, коэффициент чувствительности, коэффициент корреляции, сократимость, мощность сердечных сокращений.

INFLUENCE OF HEART VASCULAR LOAD AND ITS CONTRACTILITY ON THE HEART RATE IN ATHLETES

V.R. OREL[*], R.V. TAMBOVTSEVA[*], E.A. TURKOVA[**]

[*]Russian state university of physical education, sport, youth and tourism, Lilac Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia
[**] Obedinennaya hospital and polyclinic, Michurinsky pr., 6, Moscow, 119330, Russia

Abstract. Heart rate (HR) is the most affordable indicator for measuring. To to monitor individual response to stress of exercise, the heart rate is measured when athletes perform muscular work of different types (work on strength training equipment, various types of training and competitive pressures). The magnitude of heart rate and its dynamics during muscular work and recovery can be objectively judged on the functional status of the cardiovascular system of an athlete, the level of its individual physical performance, as well as an adaptive response to a particular exercise. However, the heart rate doesn't an independent de-

terminant of the physical condition of an athlete. The HR size is formed by the interaction of the basic physiological mechanisms underlying cardiac hemodynamic ejection mode. Heart rate depends on the contractility of the heart, of the venous return, the volumes of the atria and ventricles of the heart, and on the other - from the vascular cardiac load, the main components of which are elastic and peripheral resistance of the arterial system. The values of arterial vascular resistance system depend on the power of muscular work and the time of its execution. The HR sensitivity to changes in heart load and vascular contraction was determined in athletes by pair regression analysis simultaneously recorded heart rate data, and peripheral R and elastic Ea resistance (heart vascular load), and the power W of heartbeats (cardiac contractility). The coefficients of sensitivity and pair correlation between heart rate indicators and vascular load and contractility of left ventricle of the heart were determined in athletes at rest and during the muscular work on the cycle ergometer. It is shown that with increasing of ergometer power load and an increase in heart rate, heart rate and correlation coefficients of sensitivity c R, Ea and W increases also.

Key words: heart rate (HR), blood pressure, phase intervals of the cardiac cycle, vascular resistance, sensitivity coefficient, correlation coefficient, contractility, heart rate power

Материалы и методы исследования. Представленные ниже данные получены при исследовании спортсменов (*n*=143) разных специализаций и уровней квалификации в возрасте от18 до 34 лет. В покое и при мышечной работе на велоэргометре с мощностями 500 и 1000 кГм/мин аускультативно измерялись систолическое и диастолическое артериальное давление; а минутный кровоток и фазовые интервалы сердечного цикла измерялись неинвазивно с помощью тетраполярной реографии (комплекс РЕОДИН-504) [2,4,6,13-16].

Расчеты исследуемых показателей проводились на ПК по ранее полученным формулам [8,10,13,14], основанным на известных моделях [5,9,10,13]. При этом *периферическое (R) и эластическое (Ea) сопротивления аортальной компрессионной камеры* (АКК) определялись индивидуально для каждого испытуемого [5,9,10,13] из аналитического решения основного уравнения теории АКК Франка [5,13]:

$$\frac{dP}{dt} = Ea \cdot (Q(t) - \frac{P(t)}{R}) \qquad (1)$$

$$t \in (0; C)$$

с учетом соответствующих граничных условий:

$$P(0) = Pd;\ P(S) = Ps;\ P(C) = Pd. \qquad (2)$$

где $P(t)$ – давление крови в АКК, $Q(t)$ – входной кровоток [13], C – длительность сердечного цикла, S – длительность периода изгнания; Pd, Ps – диастолическое и систолическое давления.

Также на ПК выполнялась статистическая обработка результатов [3], и рассчитывались коэффициенты корреляции и чувствительности [1,12,17,19] *частота сердечных сокращений* (ЧСС) по величинам формирующих ее факторов сосудистой нагрузки и сократимости сердца. В общем виде [1,12,19,20] средняя величина коэффициента η (в %) чувствительности показателя *Y* от детерминирующего его величину показателя *X* определяется процентным изменением δ_X величины *X* и дается соотношением:

$$\eta = \frac{\partial X}{\partial Y}(\bar{X}) \cdot \frac{\bar{X}}{\bar{Y}} \cdot \delta_X \qquad (3)$$

где $\frac{\partial X}{\partial Y}(\bar{X})$ – частная производная *Y по X* при $X = \bar{X}$; $\bar{X}, \bar{Y}$ – средние величины показателей *X* и Y; везде ниже δ_X=1%.

В качестве частной производной $\frac{\partial X}{\partial Y}(\bar{X})$ при статистической обработке большого массива данных можно использовать [3,12,14,15] угловой коэффициент a_X из уравнения парной линейной регрессии между показателями *X и Y* ($Y = a_X \cdot X + b_X$).

Коэффициент чувствительности η (3) показывает, на сколько процентов от своей средней величины изменяется показатель *Y* при изменении показателя *X* на δ_X процентов от его средней величины.

Ниже рассматриваются вопросы совместных изменений ЧСС и формирующих ее величину факторов системной гемодинамики и сосудистой нагрузки левого желудочка сердца в покое и при дозированной мышечной работе.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены величины ЧСС, *эластического* (*Ea*) и *периферического* (*R*) сопротивлений артериальной системы и одного из показателей сократимости левого желудочка – механической мощности сокращений левого желудочка серд-

ца (*W*) [13,14]. Все показатели значимо изменяются при переходе от покоя к мышечной работе на велоэргометре с мощностями 500 и 1000 кгм/мин. Показатели (табл. 1) изменяются практически не менее, чем в 2 раза по сравнению с данными покоя, а мощность сердечных сокращений увеличилась в среднем в 8 раз. Представленные данные хорошо согласуются с ранее полученными результатами [8,10,12,14].

Таблица 1

Частота сердечных сокращений, сосудистые сопротивления и сократимость ЛЖ в покое и при мышечной работе $(\overline{X} \pm \sigma)$

Показатель	Покой	Мощность мышечной работы, кГм/мин	
		500	1000
Частота сердечных сокращений, уд/мин	66,3±6,1	112±7,8	147±11
Эластическое сопротивление, дин·см$^{-5}$	1102±216	1454±216	2107±379
Периферическое сопротивление, дин·с·см$^{-5}$	1720±241	818±62	612±43
Мощность ЛЖ, мВт	1217±251	3897±611	9812±2283

Для выявления селективных влияний сосудистых сопротивлений и сократимости ЛЖ на величину ЧСС в разных условиях, представленных в табл.1, были проведены корреляционный и регрессионный анализы данных [3,13,15]. Также были проведены расчеты по формуле (3) коэффициентов чувствительности η величины ЧСС к изменениям влияющих на ее величину показателей (табл. 1).

Коэффициенты корреляции и чувствительности ЧСС представлены в табл. 2.

Корреляционные взаимосвязи ЧСС с *Ea* являются вполне статистически значимыми [3] как в покое, так и при мышечной работе (табл. 2). Причем величина коэффициента корреляции строго возрастает с ростом интенсивности мышечной работы, что связано со значительным увеличением в этих условиях самой величины эластического сопротивления артериальной системы (табл. 1).

Коэффициенты чувствительности ЧСС к изменениям эластического сопротивления (табл. 2) в определенной мере возрастают от условий покоя ко все более интенсивной мышечной работе, повышаясь от 0,23 до 0,35% при однопроцентном (1%) изменении *Ea* к его соответствующим средним величинам (табл.1). Эти данные говорят о том, что рост эластического сопротивления во всех рассмотренных случаях достоверно влечет увеличение ЧСС, которое составляет от $0{,}23\times\delta_X$ до $0{,}35\times\delta_X$ от δ_X – процентного увеличения *Ea* по отношению к его среднему значению (табл. 1).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции (К) и чувствительности (η) ЧСС с сосудистыми сопротивлениями и сократимостью ЛЖ в покое и при мышечной работе

Показатель		Покой	Мощность мышечной работы, кГм/мин	
			500	1000
Эластическое сопротивление	*K*	0,483	0,724	0,838
	η	0,23	0,233	0,349
Периферическое сопротивление	*K*	0,108*	0,321	0,736
	η	0,067	0,237	0,847
Мощность ЛЖ	*K*	0,07*	0,517	0,612
	η	0,009	0,053	0,255

Примечание: значок * означает отсутствие достоверной корреляционной связи – $p>0{,}1$

В условиях покоя величины, как периферического сопротивления, так и мощности сердечных сокращений ЛЖ не имеют статистически достоверного влияния на ЧСС (табл. 2). При этом и процентные изменения ЧСС крайне малы по сравнению с возможными изменениями ($\cdot\delta_X$) периферического сопротивления и МЛЖ.

В то же время при мышечной работе корреляции ЧСС с МЛЖ и периферическим сопротивлением оказываются статистически достоверными (табл. 2). Процентные коэффициенты чувствительности ЧСС к изменениям периферического сопротивления оказались в среднем больше, чем у эластического сопротивления, увеличиваясь при мышечной работе от $0{,}237\times\delta_X$ до $0{,}847\times\delta_X$ (табл. 2).

В свою очередь, коэффициент чувствительности ЧСС к мощности сердечных сокращений при 500 кгм/мин составлял лишь от $0{,}053\times\delta_X\%$, то при нагрузке 1000 кгм/мин величина η стала уже вполне сравнимой с показателями чувствительности ЧСС к сопротивлениям *Ea* и *R* – $\eta=0{,}255\times\delta_X\%$ (табл. 2).

Заметим, что изменения периферического сопротивления в покое имеют в среднем совершенно незначительное влияние (табл. 2) на изменения ЧСС в этих условиях. Вероятнее всего, это связано со сравнительно малой величиной эластического сопротивления (табл. 1) в покое, за счет чего левый желудочек сердца напрямую практически не взаимодействует с периферическим сопротивлением [8,13,15].

Рост *Ea* с увеличением мощности мышечной работы приводит к усилению взаимодействия ЛЖ с периферией за счет возросшей жесткости стенок артериального дерева (табл. 1), обеспечивающей передачу заметной части усилий ЛЖ к периферическому руслу, через более напряженный ветвящийся столб крови артериального дерева. В условиях мышечной работы коэффициенты чувствительности ЧСС к периферическому сопротивлению (табл. 2) оказались даже больше, чем в случае *Ea*.

Усиливающаяся по мере роста *Ea* при мышечной работе (табл.1) также и чувствительность ЧСС к сократимости ЛЖ (табл. 2, 1000 кгм/мин) связана с действием механизма Анрепа [7,13,18] в интактном организме спортсменов, когда в ответ на увеличение сосудистой нагрузки ЛЖ возрастает сила сокращения миокарда ЛЖ, а вместе с ней и мощность ЛЖ (табл. 1).

Литература

1. Афанасьев В.Н., Колмановский В.Б., Носов В.Р. Математическая теория конструирования систем управления. М.: Высшая школа, 1989. 448 с.

2. 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.

3. Иберла К. Факторный анализ: пер. с нем. М.: Статистика, 1980. 398 с.

4. Инструментальные методы исследования в кардиологии (Руководство) / Ред.: Сидоренко Г.И. Минск, 1994. 272 с.

5. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 624 с.

6. Карпин В.А., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Шувалова О.И. Теория хаоса в оценке эффективности немедикаментозного и физиотерапевтического лечения артериальной гипертензии // Физиотерапевт. 2014. №1. С. 48–54.

7. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: ФиС, 1982. 135 с.

8. Карпман В.Л., Орел В.Р. Артериальный импеданс у спортсменов // В сб.: Труды ученых ГЦОЛИФК. 75 лет. Ежегодник. М.: ГЦОЛИФК, 1993. С. 262–271.

9. Карпман В.Л., Орел В.Р. Исследование артериального импеданса у человека. В сб.: Кардиореспир. система. Колич.характеристики. Таллин: Валгус, 1986. С. 42–80.

10. Эластическое сопротивление артериальной

References

Afanas'ev VN, Kolmanovskiy VB, Nosov VR. Matematicheskaya teoriya konstruirovaniya sistem upravleniya [Mathematical theory of design management systems]. Moscow: Vysshaya shkola; 1989. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye rit-my pokazateley kardiorespiratornoy sis-temy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [Circadian rhythms indicators of cardiorespiratory system and the biological age of the person]. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.

Iberla K. Faktornyy analiz [Factor analysis]: per. s nem. Moscow: Statistika; 1980. Russian.

Instrumental'nye metody issledovaniya v kardiologii (Rukovodstvo) [Instrumental methods of research in cardiology (Manual)]. Red.: Sidorenko G.I. Minsk; 1994. Russian.

Karo K, Pedli T, Shroter R, Sid U. Mekhanika krovoobrashcheniya [circulatory mechanics]. Moscow: Mir; 1981. Russian.

Karpin VA, Khadartsev AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Shuvalova OI. Teoriya khaosa v otsenke effektivnosti nemedikamentoznogo i fizioterapevticheskogo lecheniya arterial'noy gipertenzii [Chaos theory in the evaluation of the effectiveness of non-drug and physical therapy of hypertension]. Fizioterapevt. 2014;1:48-54. Russian.

Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov [circulatory dynamics in athletes]. Moscow: FiS; 1982. Russian.

Karpman VL, Orel VR. Arterial'nyy impedans u sportsmenov [The arterial impedance in athletes]. V sb.: Trudy uchenykh GTsOLIFK. 75 let. Ezhegodnik. Moscow: GTsOLIFK; 1993. Russian.

Karpman VL, Orel VR. Issledovanie arterial'nogo impedansa u cheloveka [arterial impedance study in humans]. V sb.: Kardiorespir. sistema. Kolich. kharakteristiki. Tallin: Valgus; 1986. Russian.

Karpman VL, Orel VR, Kochina NG, et al. Elasti-

системы у спортсменов / Карпман В.Л., Орел В.Р., Кочина Н.Г. [и др.] // В сб.: Клинико-физиологические характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов. М.: РГАФК, 1994. С. 117–129.

11. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. М.: Медицина, 1991. 256 с.

12. Льюинг Л. Идентификация систем. Теория для пользователя: Пер. с англ./ Под ред. Я.З. Цыпкина. М.: Наука, 1991. 432 с.

13. 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.

14. Орел В.Р. Неинвазивные оценки показателей сосудистой нагрузки сердца и его сократимости у спортсменов и у больных гипертонией // Терапевт. 2013. №9. С. 24–29.

15. Орел В.Р., Попов Г.И., Качалов А.А., Малхасян Э.А., Маркарян В.С. Селективные взаимосвязи между показателями гемодинамики и сосудистыми сопротивлениями при магнитной стимуляции мышц бедер // Терапевт. 2015. №3. С.10–15.

16. Орел В.Р., Травинская А.Г., Головина Т.Б., Козлова Л.Е., Макаров Д.В. Сосудистая нагрузка сердца и его сократимость у спортсменов различной выносливости // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. IV-я научно-практическая конференция. М.: ГКГ МВД РФ, 2002. С. 211–213.

17. Розенвассер Е.Н., Юсупов Р.М. Методы теории чувствительности в автоматическом управлении. Л.: Энергия, 1971. 544 с.

18. Anrep G.V. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body // J. Physiol. (London). 1912. V.45. P. 307–317.

19. Frank P.M. An Introduction To System Sensitivity Theory. NY: Academic Press, 1978. P. 9–10.

20. Komine H., Sugawara J., Hayashi K., Yoshizawa M., Yokoi T. Regular endurance exercise in young men increases arterial baroreflex sensitivity through neural alteration of baroreflex arc // J Appl. Physiol. 2009. V. 106. P. 1499–1505.

cheskoe soprotivlenie arterial'noy sistemy u sportsmenov [Elastic resistance of the arterial system in athletes]. V sb.: Kliniko-fiziologicheskie kharakteristiki serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov. Moscow: RGAFK; 1994. Russian.

Lishchuk VA. Matematicheskaya teoriya krovoobrashcheniya [The mathematical theory of circulation]. Moscow: Meditsina; 1991. Russian.

L'yuing L. Identifikatsiya sistem. Teoriya dlya pol'zovatelya [Identification systems. Theory for the user]: Per. s angl. Pod red. Ya.Z. Tsypkina. Moscow: Nauka; 1991. Russian.

Orel VR. Adaptivnye effekty vzaimodeystviya serdtsa i sosudov u sportsmenov [Adaptive interaction effects of heart and blood vessels in athletes]. Sportsmen v mezhdistsiplinarnom issledovanii: Monografiya. Pod red. M.P. Shestakova. Moscow: TVT Divizion; 2009. Russian.

Orel VR. Neinvazivnye otsenki pokazateley sosudistoy nagruzki serdtsa i ego sokratimosti u sportsmenov i u bol'nykh gipertoniey [Non-invasive assessment of indicators of vascular cardiac load and reducible-sti the athletes and in patients with hypertension]. Terapevt. 2013;9:24-9. Russian.

Orel VR, Popov GI, Kachalov AA, Malkhasyan EA, Markaryan VS. Selektivnye vzaimosvyazi mezhdu pokazatelyami gemodinamiki i sosudistymi soprotivleniyami pri magnit-noy stimulyatsii myshts beder [Selective relationship between hemodynamics and vascular resistance in magnetic stimulation thighs]. Terapevt. 2015;3:10-5. Russian.

Orel VR, Travinskaya AG, Golovina TB, Kozlova LE, Makarov DV. Sosudistaya nagruzka serdtsa i ego sokratimost' u sportsmenov razlichnoy vynoslivosti [Vascular cardiac load and contractility in different endurance athletes]. Diagnostika i lechenie narusheniy regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy. IV-ya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. Moscow: GKG MVD RF; 2002. Russian.

Rozenvasser EN, Yusupov RM. Metody teorii chuvstvitel'nosti v avtomaticheskom upravlenii [Methods of the theory of sensitivity in the automatic control]. L.: Energiya; 1971. Russian.

Anrep GV. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. J. Physiol. (London). 1912;45:307-17. Russian.

Frank PM. An Introduction To System Sensitivity Theory. NY: Academic Press; 1978.

Komine H, Sugawara J, Hayashi K, Yoshizawa M, Yokoi T. Regular endurance exercise in young men increases arterial baroreflex sensitivity through neural alteration of baroreflex arc. J Appl. Physiol. 2009;106:1499-505.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 94–98

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 94–98

УДК: 616.33-006.6 DOI: 12737/25246

ОЦЕНКА КРОВОСНАБЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ОТСУТСТВИИ АНАСТОМОЗА МЕЖДУ ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ ЖЕЛУДОЧНО-САЛЬНИКОВЫМИ АРТЕРИЯМИ

В.А. МАРИЙКО, Д.А. ДОРОФЕЕВ, А.С. ПЕТНЮНАС, В.О. ТРЕТЬЯКОВ

ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. пр-т Ленина, 92, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты исследования микроциркуляции в стенке желудка с помощью лазерной флоуметрии при выполнении эзофагопластики желудком. Исследование проведено у 20 больных, у которых отсутствовал анастомоз между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями. Описана методика интраоперационного измерения показателей перфузии крови в стенке желудка. Отсутствие анастомоза между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями приводит при формировании желудочного трансплантата к образованию значительной бессосудистой зоны в проксимальном отделе последнего. Кровоснабжение в данном отделе трансплантата обеспечивается за счет внутристеночных сосудистых сплетений. Проведенные исследования показали, что при отсутствии анастомоза между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями, микроциркуляция в стенке трансплантата значительно ухудшается на расстоянии 5-6 см от окончания правой желудочно-сальниковой артерии. Формирование эзофагогастроанастомоза на этом уровне и проксимальнее приводит к увеличению риска развития несостоятельности и возникновению рубцового стеноза данного анастомоза. При отсутствии анастомоза между правой и левой желудочно-сальниковой артериями, внутристеночные сосудистые сплетения не обеспечивают необходимого кровоснабжения проксимального отдела желудочного трансплантата. При выборе методики формирования желудочного трансплантата необходимо учитывать характер соустья между желудочно-сальниковыми артериями.

Ключевые слова: эзофагогастропластика, пищеводножелудочный анастомоз, лазерная допплеровская флоуметрия, рак желудка.

EVALUATION OF GASTRIC BLOOD SUPPLY GRAFT IN THE ABSENCE OF ANASTOMOSIS BETWEEN THE LEFT AND RIGHT GASTROEPIPLOIC ARTERIES

V.A. MARI'KO, D.A. DOROFEEV, A.S. PETNYUNAS, V.O. TRET'YAKOV

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The article presents the results of a study of the microcirculation in the stomach wall by means of laser flowmetry in carrying out esophagoplasty stomach. The study was conducted in 20 patients, in whom there was no anastomosis between the right and left gastro-gland arteries. The authors described the technique of intra-operative measurement of indicators of blood perfusion in the stomach wall. The absence of anastomosis between the right and left gastroepiploic arteries leads to the formation of large avascular zone in the proximal department at formation stomach graft. The blood supply in the transplant department is provided by in-wall vascular plexus. The investigations have shown that in the absence of anastomosis between the right and left gastroepiploic arteries, in the wall of the graft microcirculation significantly deteriorated at a distance of 5-6 cm from the end of the right gastroepiploic artery. Formation esophagogastric anastomosis at that level and proximal increases the risk of insolvency and the emergence of cicatricial stenosis of the anastomosis. In the absence of an anastomosis between the right and left gastrogland arteries, the intra-vascular plexus of wall does not provide the necessary blood supply to the proximal gastrointestinal graft. To select a method of forming a gastric transplant, it is necessary to take into account the nature of the anastomosis between digestive gland arteries.

Key words: esophagogastroplasty, esophagogastric anastomosis, laser Doppler flowmetry, stomach cancer.

Введение. В настоящее время, желудок широко используется при выполнении эзофагопластики [1,2,4,8]. При мобилизации желудка для эзофагопластики сохраняют кровоток только по *правой желудочно-сальниковой артерии* (ПЖСА), что приводит к созданию в проксимальном отделе желудочного трансплантата аваскулярного участка, кровоснабжение которого обеспечивается за счет внутристеночных сосудистых сплетений. Протяженная бессосудистая зона обычно образуется при отсутствии анастомоза или при наличии слабо выраженной связи между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями, и данные ситуации имеются у 44% больных [6]. Формирование эзофагогастроанастомоза в ишемически измененном отделе трансплантата увеличивает риск возникновения осложнений [5].

Цель исследования – оценка кровоснабжения трансплантата в условиях отсутствия анастомоза между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями.

Материалы и методы исследования. Оценка кровоснабжения желудка при выполнении эзофагогастропластики нами выполнена у 22 больных, у которых отсутствовал анастомоз между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями. Больные оперированы за период с 2010 по 2015 гг. в ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница». В данной группе пациентов мужчин – 19, женщин – 3, средний возраст 57,8 лет. Показаниями к выполнению эзофагэктомии являлись у 16 больных – рак пищевода и у 6 больных – доброкачественные заболевания. В данной группе пациентов после экстирпации пищевода выполнялась одномоментная заднемедиастинальная пластика изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка. Желудок мобилизовали с сохранением ПЖСА. После углового рассечения желудочных стенок выше привратника, из большой кривизны выкраивали трубку шириной 2,5 см с рассечением ее до 3,5 см в проксимальном отделе. Эзофагогастроанастомоз формировали на шее. Исследование состояния микроциркуляции крови в тканях желудка проводили методами *лазерной допплеровской флоуметрии* (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии с помощью компьютеризированного лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-02 (исполнение 4) производства НПП «Лазма» (Москва). Данный аппарат производит зондирование стенки желудка лазерным излучением и анализирует полученный отраженный сигнал. Переменная составляющая отраженного сигнала формируется при взаимодействии с движущимися эритроцитами и регистрируется в виде ЛДФ-граммы. Величину базального кровотока определяет показатель *M* – это средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследования (измеряется в перфузионных единицах – п.е.). Изменение *M* (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии. Переменную составляющую ЛДФ-сигнала характеризует показатель σ, вычисляемый по формуле для среднеквадратичного отклонения (также в – п.е). Если постоянная составляющая ЛДФ-сигнала *M* характеризует величину перфузии, то σ **–** механизм контроля за перфузией. Соотношение величины *M* и σ отражает коэффициент вариации – K_V (вычисляется по формуле $K_V = (\sigma/M)100\%$) [3,7].

Кроме оценки перфузии ткани кровью используемый прибор регистрировал динамику изменений кислородной сатурации крови и показатель объемного кровенаполнения ткани, который характеризует содержание гемоглобина в тестируемой области желудка.

Оценку последних двух параметров осуществляли с помощью метода абсорбционной спектроскопии светорассеивающих и поглощающих сред, при этом в процессе вычисления по зарегистрированной оптической плотности биоткани в красном и зеленом диапазонах оценивали объемное кровенаполнение ткани (V_r) и среднее относительное насыщение кислородом микроциркуляторного русла ткани (SO_2). Параметры $S0_2$ и V_r определяли в процентах. Помимо этого определяли взаимосвязь между перфузией и кислородом, не потребляемым тканями желудка, с помощью индекса перфузионной сатурации кислорода в крови (S_m) по формуле $S_m = SO_2/M$ и находящегося в обратной зависимости от потребления кислорода тканью. Анализ колебаний ЛДФ-грамм в нейрогенном и миогенном диапазонах позволяет определить *нейрогенный* (НТ) и *миогенный* (МТ) тонус сосудов, а также *показатель шунтирования* (ПШ).

Таблица 1

Показатели микроциркуляции в стенке желудка на этапах формирования желудочного трансплантата

Показатель	точка 1			точка 2		
	желудок		трансплантат	желудок		трансплантат
	До мобилизации	мобилизированный		До мобилизации	мобилизированный	
Перфузия (*M*), п.е	25,70±5,91	24,80±4,51 **	24,22±3,207 **	24,49±5,03 **	15,76±1,73 *	15,37±4,03
Сатурация (SO_2), %	64,50±9,36	58,40±8,03	58,01±4,373	71,94±10,44	60,54±2,82	66,02±1,26
Объем микроциркуляции (*Vr*) %	16,70±2,97	16,98±4,30	16,47±2,232	12,30±2,81	12,13±2,41	13,68±0,87
Сред.квадрат.откл (σ), п.е.	8,10±1,95	8,00±1,60	8,10±0,948 **	7,64±3,37 **	4,31±0,17 *	4,60±2,25 **
Коэф вариации (*Kv*), %	32,50±9,83	33,20±10,30	33,77±4,520 **	30,49±8,84 **	27,66±2,97	29,32±10,73 **
Перфузионная сатурация (*Sm*)	2,60±0,63	2,43±0,50	2,45±0,472	3,01±0,51	3,89±0,52	4,78±2,04
Нейрогенный тонус (НТ)	7,20±4,22	7,58±6,56	7,69±5,417	11,76±6,16	12,38±8,77	9,24±4,48 **
Миогенный тонус (Мт)	6,70±3,98	8,22±7,39	7,54±5,612	10,99±4,37	12,38±10,38	9,55±4,57 **
Показатель шунтирования (ПШ)	1,00±0,25	1,05±0,21	0,97±0,101	0,98±0,16	1,00±0,20	1,04± 0,20

Примечание: * – различия между группами достоверны (p<0,05); ** – различия между группами не достоверны (p>0,05)

Оценку микроциркуляции в стенке желудка производили в три этапа: перед мобилизацией желудка, после мобилизации с сохранением правой желудочно-сальниковой артерией и после формирования трансплантата. На всех этапах измерения проводились в двух точках на передней стенке желудка. Точка «1» располагалась в 2 см от большой кривизны желудка, на 2,5-3 см проксимальнее привратника. Точка «2» располагалась на 2 см от большой кривизны желудка в области последней ветви правой желудочно-сальниковой артерии. На сформированном трансплантате дополнительно выполняли замеры в трех точках, расположенных проксимальнее последней ветви правой желудочно-сальниковой артерии (2-1, 2-2, 2-3) с интервалом 2 см. В каждой точке запись показателей осуществляли в течение 5 минут. Диагностика состояния микроциркуляции крови основывалась на анализе графической записи изменений перфузии в виде ЛДФ-граммы с последующим математическим анализом.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ *Statistica* 6.0 с выявлением достоверности различий при использовании критерия Стьюдента или критерия согласия x^2.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены показатели микроциркуляции в стенке желудка на этапах выполнения эзофагопластики. До мобилизации желудка данные, регистрируемые с помощью ЛДФ, характеризуют состояние микроциркуляции в норме, хотя в условиях операции на микроциркуляцию оказывают влияние множество факторов (наркоз, охлаждение, изменения центральной гемодинамики и др.) При сравнении показателей в точках 1 и 2 до мобилизации желудка следует отметить, что величины *M*, σ и K_v в точке 2 более низкие, чем в точке 1 (p>0,05). Выявленные особенности обусловлены пространственно анатомической неоднородностью распределения микрососудов в стенке желудка. Известно, что по направлению к проксимальному отделу желудка плотность васкуляризации за счет уменьшения количества интрамуральных, в основном артериальных, сосудов снижается.

После выполнения мобилизации желудка показатели, характеризующие микроциркуляцию в точке 1, не изменились (незначительное снижение перфузии-*M* недостоверно, p>0,05). Этого следовало ожидать при сохранении основных сосудов, кровоснабжающих препилорический отдел желудка.

В точке 2 мобилизация желудка привела к значительному снижению перфузии, показатель *M* уменьшился на 35,6% (p<0,05), так же

значительно снижалась высота колебаний ЛДФ – граммы, что обусловило уменьшение показателя σ на 43,6% (p<0,05). Коэффициент вариации K_v уменьшился на 9,3%. В то же время МТ и НТ сосудов даже усилились.

Измерения на сформированной изоперистальтической желудочной трубке показали, что кровоснабжение в точке 1 остается стабильным. В точке 2 величина перфузии *M* не изменилась, по сравнению с ситуацией после мобилизации желудка, а показатели σ и K_v даже возросли (p>0,05). Увеличился показатель объемного кровенаполнения стенки желудка *Vr*, что обусловлено развитием венозной гипертензии (p<0,05). Улучшился показатель насыщения кислородом крови SO_2 (p<0,05), но потребление кислорода тканями *Sm* снизилось. Нейрогенный и миогенный тонусы сосудов снизились, но величина этих показателей достоверно не отличается от уровня, имевшегося до мобилизации желудка (p>0,05).

Результаты исследований микроциркуляции на этапах выполнения эзофагогастропластики с помощью ЛДФ показывают, что наиболее значительные изменения происходят после мобилизации желудка. Формирование из желудка трубки шириной 2,5 см не только не приводит к дальнейшему ухудшению перфузии, но и улучшает некоторые параметры микроциркуляции (σ, *Kv*). Данная динамика обусловлена резекцией сравнительно большой части желудка, примыкающей к малой кривизне, при сохранении неизменными источников кровоснабжения.

Клинический опыт показывает, что наличие сохраненной ПЖСА обеспечивает достаточное кровоснабжение трансплантата, сформированного из желудка [4,6,2]. Следовательно, изменения микроциркуляции в желудочной стенке, фиксируемые в точке 2, не являются критическими и не приводят к некротическим изменениям.

При отсутствии экстрагастральных связей между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями в проксимальном отделе желудочного трансплантата формируется протяженная аваскулярная зона, которая кровоснабжается за счет внутриорганных сосудистых анастомозов. Оценка полноценности кровоснабжения проксимального отдела желудочного трансплантата часто затруднена, а именно с этим отделом формируется эзофагогастроанастомоз.

Результаты исследований микроциркуляции в проксимальном аваскулярном отделе желудочного трансплантата с помощью ЛДФ приведены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели микроциркуляции в проксимальном отделе желудочного трансплантата

Показатель	точка 2	точка 2-1	точка 2-2	точка 2-3
Перфузия (*M*), п.е	15,37±4,03	14,98±3,89 **	12,93±3,61	10,52±3,51 *
Сатурация (SO_2), %	66,02±1,26	65,91±2,84	54,34±2,07	35,67±2,72 *
Объем микроциркуляции (*Vr*) %	13,68±0,87	13,40±1,59	12,51±1,15	12,62±2,67 *
Сред.квадрат.откл (σ), п.е.	4,60±2,25	4,34±1,40 **	3,57±1,07	1,54±0,92 *
Коэф вариации (*Kv*), %	29,32±10,73	29,01±6,27 **	27,62±2,62	14,68±1,37 *
Sm	4,78±2,04	4,41±1,47	4,21±1,54	3,42±1,12
НТ	9,24±4,48	9,04±3,95	8,26±2,45	4,32±1,94
Мт	9,55±4,57	9,38±4,07	8,67±2,71	4,61±2,08
ПШ	1,04±0,20	1,04±0,14	1,05±0,19	1,07±0,09

Примечание: * – различия между группами достоверны (p<0,05); ** – различия между группами не достоверны (p>0,05)

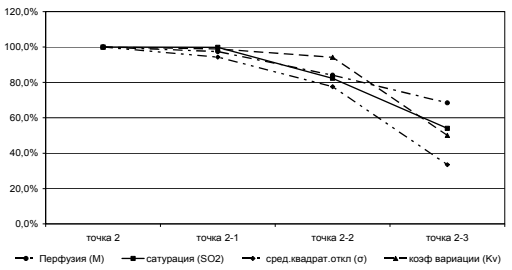

Рис. Динамика параметров микроциркуляции в проксимальном отделе желудочного трансплантата

В первой точке 2-1, расположенной на 2 см проксимальнее последней ветви ПЖСА, параметры микроциркуляции незначительно отличаются от показателей в точке 2 трансплантата (p>0,05). Ухудшение перфузии желудочной стенки кровью было отмечено на 4 см проксимальнее окончания ПЖСА в точке 2-2, но при этом показатель K_V снизился только до уровня, отмеченного в точке 2, после мобилизации желудка. Важным является сохранение нейрогенного и миогенного тонуса сосудов на высоком уровне. В точке 2-3 регистрировалось значи-

тельное ухудшение кровоснабжения стенки желудка (рис.). Снижение перфузии *M*, сатурации кислорода SO_2, коэффициента вариации *Kv* свидетельствует об уменьшении поступления крови к исследуемой области. Среднеквадратичное отклонение σ уменьшилось на 66,5%, что указывает на ухудшение модуляции кровотока. Значительно снизился также нейрогенный и миогенный тонус сосудов.

На расстоянии 5-6 см от окончания правой ПЖСА внутристеночные сосудистые сплетения уже не обеспечивают необходимого кровоснабжения желудочного трансплантата при отсутствии экстрагастральных связей между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями. Формирование эзофагогастроанастомоза на этом уровне и проксимальнее приводит к увеличению риска развития несостоятельностей и рубцовых стенозов данного анастомоза.

Выводы:

1. Отсутствие анастомоза между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями ухудшает кровоснабжение проксимального отдела желудочного трансплантата.

2. На расстоянии 5-6 см от окончания ПЖСА внутристеночные сосудистые сплетения не обеспечивают необходимое кровоснабжение желудочного трансплантата при отсутствии экстрагастральных связей между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями.

3. При выборе методики формирования желудочного трансплантата необходимо учитывать характер соустья между желудочно-сальниковыми артериями.

Литература

1.Данилов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2007. 392 с.

2.Мирошников Б.И., Горбунов Т.Н., Иванов А.П. Пластика пищевода. СПб: ЭЛБИ, 2012. 368 с.

3.Лазерная допплеровская флоуметрия в выборе объема резекции кишечника у больных с острым артериальным нарушением мезентерального кровоснабжения / Хрипун А.И., Прямиков А.Д., Шурыгин С.Н. [и др.] // Хирургия. 2012. №10. С. 40–44.

4.Черноусов А.Ф., Богопольский Д.М., Курбатов Ф.С. Хирургия пищевода. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 352 с.

5.Чернявский А.А., Рыжов М.К. Выбор способа завершения изоперистальтической трубчатой эзофагогастропластики на основании интраоперационной оценки кровоснабжения желудочного трансплантата // Хирургия. 2008. №2. С. 26–32.

6.Чернявский А.В., Лавров Н.А. Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. Нижний Новгород: DEKOM, 2008. 359 с.

7.Laparoscopic fluorometry: a new minimally invasive tool fool for investigatioh of the intestinal microcirculatioh / Horstmann R., Palmes D., Rupp D. [et al.] // J invest Gwrg. 2002. Vol. 15, №6. P. 343–350.

8.Cjmparison of manual onl mechanical cervical esophgogastric onadomasis after esophageal resection for sguamous cell carcinoma: a prospectivc randoimized controlled trial / Hsu Y.Y., Chen J.S., Huang P.M. [et al.] // Eur J Cordiothorac Garg. 2004. Vol. 25, №6. P. 1097–1101.

References

Danilov MI, Stilidi IS. Rak pishchevoda [Esophageal carcinoma]. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs. Prakticheskaya meditsina; 2007. Russian.

Miroshnikov BI, Gorbunov TN, Ivanov AP. Plastika pishchevoda [esophagoplasty]. SPb: ELBI; 2012. Russian.

Khripun AI, Pryamikov AD, Shurygin SN, et al. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v vybore ob"ema rezektsii kishechnika u bol'nykh s ostrym arterial'nym narusheniem mezenteral'nogo krovosnabzheniya [Laser Doppler flowmetry to you boron-volume bowel resection in patients with acute arterial violation Mezen-parenterally blood supply]. Khirurgiya. 2012;10:40-4. Russian.

Chernousov AF, Bogopol'skiy DM, Kurbatov FS. Khirurgiya pishchevoda [esophageal surgery]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsina; 2000. Russian.

Chernyavskiy AA, Ryzhov MK. Vybor sposoba zaversheniya izoperistal'ticheskoy trubchatoy ezofagogastroplastiki na osnovanii intraoperatsionnoy otsenki krovosnabzheniya zheludochnogo transplantata [The choice of completing isoperistaltic tubular esophagogastroplasty based on intraoperative assessment of blood supply to the gastric transplant]. Khirurgiya. 2008;2:26-32. Russian.

Chernyavskiy AV, Lavrov NA. Khirurgiya raka zheludka i pishchevodno-zheludochnogo perekhoda [Surgery of gastric cancer and esophageal-gastric junction]. Nizhniy Novgorod: DEKOM; 2008. Russian.

Horstmann R, Palmes D, Rupp D, et al. Laparoscopic fluorometry: a new minimally invasive tool fool for investigatioh of the intestinal microcirculatioh. J invest Gwrg. 2002;15(6):343-50.

Hsu YY, Chen JS, Huang PM, et al. Cjmparison of manual onl mechanical cervical esophgogastric onadomasis after esophageal resection for sguamous cell carcinoma: a prospectivc randoimized controlled trial. Eur J Cordiothorac Garg. 2004;25(6):1097-101.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 99–102

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 99–102

УДК: 616.8-003.9-07:612 DOI: 12737/25247

О ГИПЕРТРОФИИ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.Г. САПОЖНИКОВ, Ю.А. ХОЛИНА, А.Д. ЛАРИКОВА

ФГБО УВПО «*Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Аденоиды впервые были описаны датским врачом Вильгельмом Меером в 1868 г. Он первым выявил и последствия длительной гипертрофии глоточной миндалины в виде обструкции дыхательных путей и сопутствующего нарушения формирования лицевого черепа – формирования так называемого «аденоидного лица».

Аденоиды, или глоточная миндалина, представляют собой скопление лимфоидной ткани, расположенное в центральной части носоглотки. Вместе с небными и язычной миндалиной, глоточная миндалина является частью глоточного лимфоидного кольца, участвующего в продукции иммуноглобулинов и созревании *Т*- и *В*-лимфоцитов.

Аденоиды начинают формироваться внутриутробно, лимфоидная ткань в носоглотке обнаруживается уже на 4-6 неделе гестации, а окончательное строение глоточная миндалина обретает на 7 месяце внутриутробного развития. Однако лишь после рождения, когда начинается колонизация дыхательных путей ребенка микроорганизмами, глоточная миндалина приобретает функцию барьера и важного компонента иммунной системы носоглотки. По данным исследователей, к 6 мес в носоглотке обнаруживают лактобактерии, анаэробные стрептококки, фузобактерии, нокардии. По данным разных авторов, максимального размера аденоиды достигают к 4-5 годам, после чего происходит их возрастная инволюция с уменьшением в размере, обычно к 7-8, реже к 10 годам.

Ключевые слова: аденоиды, иммунный ответ, лимфоидная ткань, носоглотка, острые респираторные заболевания, часто болеющие дети

ABOUT PHARYNGIAL TONSIL HYPERTROPHY IN PEDIATRIC PRACTICE

V.G. SAPOZHNIKOV, J.A. HOLINA, A.D.LARIKOVA

Tula State University, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. For the first time, the tonsils were described by the Dutch doctor Wilhelm Meer in 1868. He was the first who discovered the consequences of protracted hypertrophy of pharyngeal tonsil in the form of respiratory tract obstruction and concomitant failure of facial skeleton formation – the formation of so called adenoid facies.

Adenoids or the pharyngeal tonsil represents the accumulation of lymphoid tissue situated in the central part of nasopharynx. Together with the lingual and the palatine tonsil the pharyngeal tonsil represent the part of the pharyngeal lymphatic ring which takes part in immunoglobulin production and T- and B-lymphocyte maturation.

Adenoids develop prenatal. Nasopharyngeal lymphatic tissue can be discovered during the 4th-6th week of gestational process, and pharyngeal tonsil gets its final form during the 7th month of prenatal development. However pharyngeal tonsil gets the function of a barrier and an important component of the nasopharynx immune system only after birth when the colonization of respiratory tract by the microorganisms begins. According to the research information there are lactobacilli, anaerobic streptococci, fusobacteria and nocardia in the nasopharynx by the 6th month already.

The most intensive load on the lymphatic tissue falls at the age of 1.5-3 when the child's contacts are widening and his immune system meet more bacteria and viruses. Then the physiological hyperplasia of pharyngeal tonsil occurs. According to the different authors' information the tonsils get their biggest size by the age of 4 or 5. Age-related involution and size decrease occur after that by the age of 7 or 8 occasionally at the age of 10.

Key words: adenoid, immune response, adenoid tissue, nasopharynx, acute respiratory disease, frequently ill children.

Актуальность изучаемого вопроса обусловлена серьезной медико-социальной проблемой, связанной с распространенностью этой патологии и широким кругом общих заболеваний, индуцированных гипертрофией и хроническим воспалением аденоидных вегетаций [1-3]. Хронический аденоидит занимает одно из первых мест в структуре патологии ЛОР-органов и наблюдается у 20-50% детского населения, а в группе часто болеющих детей этот показатель достигает 70%. Превалирование этой патологии в последнее десятилетие связано с отчетливой тенденцией к росту ее распространенности и замедлению возрастной редукции АВ. Так, в 1950-60 гг. гипертрофия АВ встречалась у 4-16% детей, в 1970-80 гг. – у 10-29%, а в 2000 г. – у 37-76% детей. Аденотомии составляют основной объем хирургических вмешательств в детской оториноларингологии [10,11].

Цель исследования – освещение проблемы гипертрофии и хронического воспаления глоточной миндалины, как одной из основных причин снижения качества жизни детей в возрасте от 1.5 до 5 лет.

Материалы и методы исследования. Данное исследование проводилось на следующих клинических базах: ГУЗ ДИБ №2, в детском ЛОР-отделении ГУЗ КБСМП им.Ваныкина. Особенно интенсивная нагрузка на лимфоидную ткань приходится на период 1.5-3 лет, когда расширяются контакты ребенка и его иммунная система встречается с большим количеством различных бактерий и вирусов. При этом происходит физиологическая гиперплазия глоточной миндалины. Наиболее частой причиной госпитализации (85%) детей данной возрастной категории в ДИБ №2 является ОРВИ. При осмотре обращают на себя внимание затруднение носового дыхания, полоса слизи по задней стенке глотки в некоторых случаях– снижение слуха. Это свидетельствует о наличии у данной категории детей признаков гипертрофии глоточной миндалины и ее воспаления.

При проведении комплексного консервативного лечения клиническая симптоматика регрессировала у 85% пациентов, однако, у 15% сохранялась стойкая гипертрофия глоточной миндалины. В связи с этим они были направлены в городской ЛОР-центр для решения вопроса об оперативном лечении. Пациентам с 3-4 степенью гипертрофии глоточной миндалины была проведена эндоскопическая аденотомия.

Результаты и их обсуждение. Однако, к сожалению, такая «классическая» картина редко встречается в современных условиях. Педиатры и оториноларингологи всё чаще встречаются с часто болеющими детьми, трудно поддающимися лечению, длительно текущими респираторными заболеваниями. Этому способствует высокая распространенность микроорганизмов, тропных к лимфоидной ткани: вирусов (Эпштейн-Барр, цитомегаловирусы, аденовирусы, *RS*-вирус, вирусы *ECHO*, Коксаки), внутриклеточных возбудителей (хламидии и микоплазмы) [4]. Эти возбудители склонны к персистенции в носоглотке, чему способствует и физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, проявляющаяся, по данным отечественных авторов, в количественном и функциональном дефиците *Т*-лимфоцитов, дефиците образования цитокинов, дефиците иммуноглобулинов классов *А, М* и *G*, дефиците гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса. Респираторные заболевания, в свою очередь, усугубляют иммунную недостаточность, что формирует так называемый порочный круг, обуславливающий повторные эпизоды ОРВИ [5].

При этом в ходе внедрения микроорганизмов и повреждения эпителиальных клеток слизистой оболочки носоглотки значительно увеличивается количество вирусно-бактериальных антигенов в лимфоидной ткани глоточной миндалины. Для поддержания адекватного иммунного ответа происходит пролиферация лимфоидной ткани, что приводит к дальнейшему увеличению её объема [5].

Под воздействием перечисленных факторов происходит патологическая гиперплазия аденоидов, которая отрицательно сказывается на состоянии как носоглотки, так и околоносовых пазух, и полости среднего уха. Также частые респираторные заболевания у детей раннего возраста нередко сопровождаются развитием аденоидитов, достаточно трудно поддающихся терапии и часто переходящих в хроническую форму. При этом глоточная миндалина

приобретает роль своеобразного коллектора возбудителей, в ткани аденоидов содержатся гемолитические стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка, моракселла, пневмококки. Именно эти микроорганизмы наиболее часто вызывают тяжелые респираторные заболевания, в том числе, пневмонии и отиты.

Разрастание аденоидной ткани и её частые воспаления с формированием очага хронической инфекции могут привести к повторным средним отитам. В патогенезе этого заболевания играет роль как возрастная незрелость евстахиевых труб, так и их закупорка гиперплазированной тканью глоточной миндалины, а также горизонтальное распространение инфекции, персистирующей в ткани аденоидов. По данным зарубежных авторов, многие дети «перерастают» проблему отитов по мере созревания иммунной системы и слуховых труб [2]. Однако если у ребенка имеют место повторные воспаления среднего уха, следует обязательно лечить его совместно с оториноларингологом, который решит вопрос о необходимости аденоэктомии.

Также гипеплазия аденоидов является одной из частых причин затруднения носового дыхания [1]. Признаками этой проблемы являются дыхание через рот, храп во время сна, гнусавость, постоянное наличие отделяемого из носа. Значительное увеличение аденоидов, особенно наряду с гипертрофией небных миндалин, может вызывать такую серьезную патологию, как обструктивное апное сна, из-за затруднения прохождения воздушного потока в горизонтальном положении. Однако даже «обычный» храп, на который родители часто не обращают внимания, является показателем увеличенной работы дыхания во время сна. Последствиями являются плохой сон, сонливость в течение дня, невнимательность, нередко гиперактивность и трудности в концентрации внимания. В далеко зашедших случаях у ребенка с гипертрофией глоточной миндалины формируется так называемое «аденоидное лицо». Лицо малыша выглядит длинным за счет постоянно открытого рта и деформации лицевого черепа с гипоплазией верхней челюсти и короткой верхней губой. Отмечается одутловатость лица, синяки под глазами, изменение прикуса, нарушение зубного ряда.

Аденоидит также является одной из причин длительного кашля у детей. Так называемый ретроназальный затек, возникающей при попадании слизи с воспаленной ткани аденоидов в гортань и на голосовые связи, вызывает их раздражение и рефлекторный кашель. При этом дети часто получают нерациональную терапию сиропами «от кашля», неэффективность которых усиливает беспокойство родителей.

Выводы. Таким образом, гипертрофия аденоидов – проблема, оказывающая влияние на многие аспекты жизни ребенка, а значит, и семьи. На сегодняшний день, к сожалению, не существует стопроцентно эффективного метода лечения. При наличии осложнений, оториноларинголог принимает решение об оперативном удалении аденоидов. Однако, как и любое оперативное вмешательство, оно сопряжено с рядом возможных осложнений и стрессом для ребенка. Кроме того, после операции, особенно в возрасте до 5 лет, лимфоидная ткань может вновь разрастаться, что приводит к возобновлению симптомов. Во время острых респираторных заболеваний лечение проводится в соответствии с имеющимися симптомами, с использованием противовирусных, при необходимости антибактериальных препаратов, местных антисептиков, деконгестантов, ирригационной терапии. Достаточно большой объем терапии, во-первых, обладает рядом побочных эффектов, во-вторых, высокой стоимостью, к тому часто назначение нескольких препаратов вызывает недовольство родителей. В этой связи, следует отметить раствор серебра, в течение многих лет использующийся в лечении заболеваний носоглотки. Он сочетает в себе вяжущее и противоотечное действие, что позволяет уменьшить объем ткани глоточной миндалины и секрецию слизи, вызванную её воспалением. Антисептическое эффект серебра угнетает рост основных возбудителей респираторных инфекций, позволяя сократить применение местных и системных антибиотиков. Раствор серебра может быть использован как коротким курсом во время острого респираторного заболевания, сопровождающегося аденоидитом, так и более длительно для лечения хронического аденоидита и гипертрофии аденоидов [6,10].

Литература

1. Бабак С.Л. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна // Русский медицинский журнал. 2011. №5. С. 5.
2. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. С. 264–313.
3. Борзов Е.В., Сотникова Н.Ю., Толкачева Е.В. Цитокиновый профиль детей с гипертрофией аденоидов и хроническим аденоидом и локальная цитокинотерапия // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №1. С. 83–85.

4. Быкова В.П., Бруевич О.А., Паюшина О.В. Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста // Архив патологии. 2007. Т. 69, вып. 4. С. 50–55.

5. Гаращенко Т.И. Затрудненное носовое дыхание у детей: диагностика и принципы лечения // Педиатрия. Журн.им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т.87, №5. С. 68–75.

6. Зиборова Н.В., Белов В.А., Ханакаева З.К. Ринофарингиты у детей. Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. М., 2012. 24 с.

7. Знаменская А.А., Фомина В.Л., Учайкин В.Ф., Фетисова Л.Я., Кладова О.В., Харламова Ф.С. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Лечащий врач. 2011. №1. С. 23–24.

8. Нестерова А.А., Юнусова Д.Р. Консервативное лечение аденоидов и аденоидитов (литературный обзор). URL: https://www.scienceforum.ru/2014/724/5794 (Дата обращения: 27.02.2017)

9. Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т.11, № 3. С.100–108.

10. Dr Mohammed Wahba et al. Adenoid facies. URL: http://radiopaedia.org/articles/adenoid-facies-2.
11. John E McClay, MD; Arlen D Meyers, MD, MBA Adenoidectomy. URL: http://emedicine.medscape.com/article/872216-overview#a0104.
12. Vswanatha, MBBS, MS, DLO; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA Tonsil and Adenoid Anatomy. URL: http://emedicine.medscape.com/article/1899367-overview#aw2aab6b3.

References

Babak SL. Sindrom obstruktivnogo apnoe-gipopnoe sna [Obstructive sleep apnea-hypopnea]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2011;5:5. Russian.

Bogomil'skiy MR, Chistyakova VR. Detskaya otorinolaringologiya [Children's otolaryngology]. Moscow: GEOTAR-Med; 2001. Russian.

Borzov EV, Sotnikova NYu, Tolkacheva EV. Tsitokinovyy profil' detey s gipertrofiey adenoidov i khronicheskim adenoidom i lokal'naya tsitokinoterapiya [Cytokine profile of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoids and Local Cytokine therapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):83-5. Russian.

Bykova VP, Bruevich OA, Payushina OV. Adenoidy i adenoidity v fiziologii i patologii detskogo vozrasta [Adenoids and adenoiditis in the physiology and pathology of childhood]. Arkhiv patologii. 2007;69(4):50-5. Russian.

Garashchenko TI. Zatrudnennoe nosovoe dykhanie u detey: diagnostika i printsipy lecheniya [Difficulty in nasal breathing in children: diagnosis and treatment guidelines]. Pediatriya. Zhurn.im. G.N. Speranskogo. 2008;87(5):68-75. Russian.

Ziborova NV, Belov VA, Khanakaeva ZK. Rinofaringity u detey. Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy institut pediatrii i detskoy khirurgii [Rhinopharyngitis children. Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery]. Moscow; 2012. Russian.

Znamenskaya AA, Fomina VL, Uchaykin VF, Fetisova LYa, Kladova OV, Kharlamova FS. Lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh infektsiy u chasto boleyushchikh detey [Treatment and prevention of acute respiratory infections in frequently ill children]. Lechashchiy vrach. 2011;1:23-4. Russian.

Nesterova AA, Yunusova DR. Konservativnoe lechenie adenoidov i adenoiditov (literaturnyy obzor) [Conservative treatment adenoids and adenoiditis]. URL: https://www.scienceforum.ru/2014/724/5794 (Data obrashcheniya: 27.02.2017). Russian.

Simonova OI. Detskiy kashel': osobennosti patogeneza i terapii [Children's cough: especially the pathogenesis and therapy]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2012;11(3):100-8. Russian.

Dr Mohammed Wahba et al. Adenoid facies. URL: http://radiopaedia.org/articles/adenoid-facies-2.

John E McClay, MD; Arlen D Meyers, MD, MBA Adenoidectomy. URL: http://emedicine.medscape.com/article/872216-overview#a0104.

Vswanatha, MBBS, MS, DLO; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA Tonsil and Adenoid Anatomy. URL: http://emedicine.medscape.com/article/1899367-overview#aw2aab6b3.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 103–108
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 103–108

УДК: 616.831-005-036.11-053.9:616-039.72

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ИСХОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.Н. КОХНО[*], Д.В. КОМЗИН[**], В.Ю. РОГОВСКИХ[**], Е.М. ЛОКТИН[**], А.Н. ШМАКОВ[*], Т.С. ФЛЯГИН[**]

[*]Новосибирский Государственный Медицинский Университет, Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, Россия, e-mail: kair2007@mail.ru, alsmakodav@yandex.ru
[**]МБУЗ НСО Городская Клиническая Больница №2, ул. Ползунова 21, г. Новосибирск, 630051, Россия, e-mail: DanKo-1977@yandex.ru, RogovskikhVU@yandex.ru, Dok_pilulkin@mail.ru, Yel_dragon@mail.ru

Аннотация. В работе обсуждается актуальность совершенствования методов интенсивной терапии, и респираторной тактики ведения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, а также влияние способа обеспечения искусственных дыхательных путей и его влияние на вероятность развития нозокомиальной пневмонии у пожилых пациентов данной категории. Большинство неблагоприятных исходов у пациентов, переживших острейший период острого нарушения мозгового кровообращения, связано с септическими осложнениями, а из них приоритетна нозокомиальная пневмония, ассоциированная с необходимостью искусственной вентиляции лёгких. В работе отслеживается прогностическое значение пресепсина, как предиктора сепсиса, развития нозокомиальной пневмонии и вероятной летальности у неврологических пациентов находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Предпочтение отдается ранней интубации пациентов и перевод на искусственную вентиляцию лёгких. С момента третьих суток искусственной вентиляции лёгких, отслеживается влияние выбора дальнейшего способа обеспечения проходимости дыхательных путей на последующую летальность – интубация трахеи, методика инвазивной традиционной трахеостомии и методики транскутанной дилатационной трахеостомии. Авторы наглядно показывают что метод наложения транскутанной дилатационной трахеостомы можно считать методом выбора для создания искусственных дыхательных путей, поскольку она обеспечивает снижение риска пневмонии и улучшает прогноз.

Ключевые слова: пожилые пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, искусственная вентиляция лёгких, трахеостомия, нозокомиальная пневмония, пресепсин, летальность.

ARTIFICIAL AIRWAY EFFECTS ON OUTCOMES OF INTENSIVE CARE OF ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE STROKE

V.N. KOKHNO[*], D.V. KOMZIN[**], V.Y. ROGOVSKIKH[**], E.M. LOKTIN[**], A.N. SHMAKOV[*], T.S. FLYAGIN[**]

[*]Novosibirsk State Medical University, Krasny prospect, 52, Novosibirsk, 630091, Russia, e-mail: kair2007@mail.ru, alsmakodav@yandex.ru
[**]Novosibirsk State City Clinical Hospital № 2, Polzunov str., 21, Novosibirsk, 630051, Russia, e-mail: DanKo-1977@yandex.ru, RogovskikhVU@yandex.ru, Dok_pilulkin@mail.ru, Yel_dragon@mail.ru

Abstract. This article discusses the relevance of improving the methods of intensive care, respiratory and tactics of management of patients with acute ischemic stroke, as well as the effects of a method of providing artificial airway and its impact on the likelihood of developing nosocomial pneumonia in elderly patients in this category. The most of adverse outcomes in patients, who survived an acute period of acute cerebrovascular accident (CVA), are associated with septic complications and of these priority nosocomial pneumonia associated with the necessity of artificial lung ventilation (ALV). The prognostic significance of presepsin as a predictor of sepsis as well as development of nosocomial pneumonia and probable mortality in neurological patients on mechanical ventilation is observed this paper. The preference is given early intubation and transfer patients on mechanical ventilation. Since the third day of mechanical ventilation it is traces the influence of the choice of the further a method of providing the airway on subsequent mortality: tracheal intubation, traditional invasive technique of tracheostomy and transcutaneous methods of dilated tracheostomy. The authors demonstrate that the method of applying transcutaneous dilated tracheostomy

is considered as treatment of choice for the creation artificial airway because it reduces the risk of pneumonia and improves the prognosis.

Key words: elderly patients with stroke, mechanical ventilation, tracheostomy, nosocomial pneumonia, presepsin, mortality.

Интенсивная терапия и качество реабилитации пациентов с *острыми нарушениями мозгового кровообращения* (ОНМК) быстро совершенствуются, но далеко не все аспекты проблемы поддаются решению и лишены противоречий. Прежде всего, большинство пациентов с ОНМК – это люди пожилого и старческого возраста, имеющего свою специфику. Сюда относят: сниженные энергетические резервы; недостаточную напряжённость противоинфекционного иммунитета; гиподинамию; сниженные возможности поддержания агрегатного состояния крови; множественные фоновые хронические заболевания и состояния [1-5,14]. Большинство неблагоприятных исходов у пациентов, переживших острейший период ОНМК, связано с септическими осложнениями, а из них приоритетна нозокомиальная пневмония, ассоциированная с необходимостью *искусственной вентиляции лёгких* (ИВЛ). Стремление избежать развития пневмонии является причиной двух антагонистических стратегий обеспечения внешнего дыхания при ОНМК. Первая стратегия – ранняя интубация трахеи и начало ИВЛ при нарастании признаков острой церебральной недостаточности, не дожидаясь появления дыхательной недостаточности; вторая – интубация трахеи и ИВЛ рассматриваются как вынужденные меры, к которым следует прибегать только при декомпенсации функций внешнего дыхания, в том числе исчезновения нейрореспираторного драйва [6-12]. Управление параметрами ИВЛ хорошо разработано и не является проблемой. Риск инфекционных осложнений обусловлен, прежде всего, самим фактом создания искусственных дыхательных путей. Преимущество, безусловно, принадлежит трахеостомическим канюлям, как средству улучшить биомеханику дыхания по сравнению с использованием относительно длинных эндотрахеальных трубок. Однако не всеми авторами переход с дыхания через эндотрахеальную трубку на дыхание через трахеостомическую канюлю признаётся необходимым [1,13]. Работы, сравнивающие достоинства и недостатки различных методик доступа для наложения трахеостомических канюль, немногочисленны и, как правило, субъективны. Таким образом, нам представилось актуальным исследование, направленное на выявление связи нозокомиальной пневмонии со способом обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ.

Цель исследования – сравнение частоты развития нозокомиальной пневмонии, влияющей на конечный результат интенсивной терапии у пожилых людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения, в зависимости от способа длительного поддержания проходимости дыхательных путей.

Материалы и методы исследования. Проспективное клиническое исследование с рандомизацией блочным методом выполнено в 2012-2015 годах на базе Отделения анестезиологии и реанимации, ГБУЗ НСО ГКБ №2 г. Новосибирска.

Критерии исключения: летальный исход до седьмых суток наблюдения (два пациента); экстубация до седьмых суток наблюдения (один пациент); возраст менее 50 лет (двое). Продолжительность наблюдения 7 суток с момента интубации трахеи. После применения критериев исключения сформировано три группы пациентов. В *группу I* (31 участник) вошли пациенты, которым поддержание проходимости дыхательных путей до окончания времени наблюдения обеспечивалось продлённой интубацией трахеи, поскольку трахеостомия в указанные сроки была невозможна по объективным причинам. Эта группа рассматривалась как группа сравнения. Решение о трахеотомии или транскутанной дилатационной трахеостомии принимали к исходу третьих суток ИВЛ. Эти пациенты распределены в *группы II* и *III* путём рандомизации блочным методом (блоки по 4). Пациентам *группы II* (30 человек) к началу четвёртых суток искусственной вентиляции лёгких выполнена трахеотомия обычным хирургическим способом; пациентам *группы III* (30 человек) к началу четвёртых суток искусственной вентиляции выполнена дилатационная транскутанная трахеотомия. В каждой группе выделено по две подгруппы: «*а*» – заболевание закончилось благоприятно, то есть,

переводом в профильное отделение с последующей выпиской из стационара; «*b*» – летальный исход. Характеристики участников приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики пациентов в выделенных группах

Показатели	Группа I (*N*=31)		Группа II (*N*=30)		Группа III (*N*=30)	
	a	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*
Численность	13	18	16	14	26	4
Гендерное отношение «м : ж»	1.17	1.25	2.2	1.3	1.2	1.0
Возраст 50-59 лет	4	1	0	3	0	0
Возраст 60-69 лет	2	8	2	1	5	2
Возраст 70-79 лет	7	9	14	10	21	2

Этапы исследования: 1 – первые сутки после интубации трахеи; 2 – третьи сутки наблюдения в *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) – до наложения трахеостомы пациентам из *групп II* и *III*; 3 – пятые сутки наблюдения, то есть, вторые сутки после наложения трахеостом пациентам *групп II* и *III*; 4 – седьмые сутки наблюдения в ОРИТ и, соответственно, трое суток после наложения трахеостом пациентам групп II и III. Протокол интенсивной терапии во всех группах соответствовал требованиям ведения инсульта принятым Минздравсоцразвития 10 февраля 2005 г. Оксигенационную функцию лёгких оценивали по индексу Горовица (PaO_2/FiO_2). Выраженность и скорость нарастания воспалительной реакции на внутримозговой дефект, инородное тело в трахее и присоединение инфекции регистрировали по концентрации *пресепсина* (ПС) – *N*-концевого фрагмента рецепторов макрофагов «*CD*14» (*sCD*14 *ST*) по стандартной методике *PATHFAST*. Результаты приведены в табл. 2,3. Диагноз нозокомиальной пневмонии (табл. 4) подтверждали оценкой по Шкале клинической оценки инфекций легких (*Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS*) по *Pugin et al.* (2008 год). Распределение данных в совокупности было близко к нормальному (критерий согласия Колмогорова 0,890 по Лилиефорсу), но для анализа данных использованы непараметрические критерии: Манна-Уитни, χ^2, критерий Вилкоксона для сравнений типа «до-после», тест Крускала-Уоллиса и критерий Данна для множественных сравнений.

Поскольку все пациенты на первых двух этапах были интубированы, находились в одинаковых условиях ухода и не имели различий в составе и объёме терапии, сравнения значений исследуемых показателей на этапах 1 и 2 проведены для исключения влияния возможных исходных различий на последующую летальность. Как видно из табл. 2, во всех подгруппах показатель уровня пресепсина на втором этапе обнаружил статистически значимое отклонение от исходных значений. При сравнении внутри каждой группы показателей в подгруппах «*a*» и «*b*» по критерию Манна-Уитни статистически значимых различий на первом и втором этапах не получено. Таким образом, через трое суток после интубации трахеи, выделенные группы и подгруппы внутри их – продемонстрировали репрезентативность и однородность. Для индекса «PaO_2/FiO_2» (табл. 3) ко второму этапу отмечена такая же закономерность, при этом ни в одном случае индекс не снижался до 200 мм.рт.ст.

На следующих этапах появились отличия в динамике результатов. Уровень ПС в подгруппах «*b*» на этапах 3 и 4 был значительно выше, чем в подгруппах «a» (для *группы I* p=0.000, для *группы II* p=0.000, для *группы III* p=0.001). На этапе 4 у всех пациентов из подгрупп «*b*» концентрация ПС в плазме превышала 1000 пг/мл, а у пациентов из подгрупп «*a*» такое повышение показателя являлось казуистикой (у одного пациента из *группы I* и у одного из *группы III*).

На этапе 3 значения индекса «PaO_2/FiO_2» были существенно ниже в подгруппах «*b*» в сравнении с подгруппами «*a*» (в *группе I* p=0.000; в *группе II* p=0.01, в *группе III* p=0.034), однако критические значения менее 200 мм.рт.ст отмечались в единичных случаях (у троих пациентов в *группах I* и *II*, у двоих в *группе III*. На этапе 4 для всех пациентов из подгрупп «*b*» индекс снижался ниже 200 мм.рт.ст и становился неуправляемым, а в подгруппах «*a*» стабилизировался на уровне предыдущего этапа (для всех групп p=0.000).

Баллы шкалы *CPIS* фиксировали на этапах 2 (начало четвёртых суток после интубации трахеи, в *группах II* и *III* до наложения трахеостом) и 4 (седьмые сутки наблюдения, для *группы I* совпадает с длительностью стояния эндотрахеальной трубки, для *групп II* и *III* – трое суток после замены эндотрахеальных трубок на трахеостомические канюли). Второй этап использован в качестве исходного. На этапе 2 ни у одного пациента не набралось 7 баллов по *CPIS*,

однако в подгруппах «*b*» оценки были значимо выше, чем в подгруппах «*a*» (в *группе I* p=0.000; в *группе II* p=0.003; в *группе III* p=0.001). На этапе 4 у всех пациентов с неблагоприятным конечным результатом лечения (подгруппы «*b*») оценка превышала 7 баллов, а у пациентов из подгрупп «*a*» оценка не превышала 5 баллов. Как и на этапе 2, различия оценок между подгруппами были статистически значимы (в *группе I* p=0.000; в *группе II* p=0.000; в *группе III* p=0.002). Показатели приведены в табл. 4.

Таблица 2

Динамика концентрации пресепсина (пг/мл) в выделенных подгруппах на этапах исследования ($M\pm\sigma$)

Подгруппы	Этапы исследования			
	1.	2.	3.	4.
I*a*	391±0.0001	507±87.8*	544±113.5*	579±179*
I*b*	383±35.8	534±76.6*	930±143*!	1380±245*!
II*a*	395±12.4	490±93.4*	519±80.1*	511±110*
II*b*	402±23.5	523±70.2*	910±64.9*!	1247±282*!
III*a*	390±20.9	476±64.6*	565±128*!	541±148*
III*b*	402±24.2	543±95.4*	981±70.4*!	1680±132*!

Примечание: * – статистически значимое отличие от значения признака на первом этапе; ! – для этапов 3 и 4 статистически значимое отличие от значения признака на предыдущем этапе (p<0.05; критерий Крускала – Уоллиса; критерий множественного сравнения Данна)

Таблица 3

Динамика индекса «PaO_2/FiO_2» (мм.рт.ст) в выделенных подгруппах на этапах исследования ($M\pm\sigma$)

Подгруппы	Этапы исследования			
	1.	2.	3.	4.
I*a*	246±2.21	243±3.25*	243±3.01*	242±1.66*
I*b*	243±1.89	234±19.6*	230±17.7*	190±7.64*!
II*a*	242±13.5	231±22.3*	238±17.6	239±11.6
II*b*	246±2.37	232±20.6*	238±12.8	190±0.83*!
III*a*	246±2.2	242±10.1*	241±9.93	242±2.03
III*b*	245±2.89	230±25.5*	221±39.7	183±15.4*!

Примечание: * – статистически значимое отличие от значения признака на первом этапе; ! – для этапов 3 и 4 статистически значимое отличие от значения признака на предыдущем этапе (p<0.05; критерий Крускала-Уоллиса; критерий множественного сравнения Данна)

Таблица 4

Баллы шкалы *CPIS* в подгруппах выделенных групп на этапах наблюдения 2 и 3 ($M\pm\sigma$)

Подгруппы	Баллы *CPIS*, этап 2	Баллы *CPIS*, этап 4
I*a*	1.46±0.967	3.46±1.39*
I*b*	3.5±1.689!	9.44±1.79*!
II*a*	1.69±1.014	3.25±1.0*
II*b*	3.07±1.269!	9.5±1.951*!
III*a*	1.54±0.859	3.54±1.772*
III*b*	4.25±0.957!	9.5±2.38!

Примечание: * – статистически значимое отличие от значения признака на первом этапе (критерий Вилкоксона; p<0.02. ! – статистически значимое отличие от подгруппы «a» на данном этапе, критерий Манна – Уитни, комментарий в тексте)

Результаты и их обсуждение. Из полученных результатов следует, что, независимо от способа обеспечения проходимости дыхательных путей, у пожилых пациентов с ОНМК уже к третьим суткам ИВЛ уровень ПС в плазме свидетельствовал о возможности сепсиса. К пятым суткам наблюдения концентрация ПС продолжала повышаться, при этом быстрее и выше нарастали значения показателя у пациентов с последующим неблагоприятным исходом, превышая 500 пг/мл у всех пациентов из подгрупп «*b*». К седьмым суткам ИВЛ для всех пациентов с последующим неблагоприятным исходом были характерны значения ПС более 1000 пг/мл, что соответствовало высокому риску тяжёлого сепсиса и септического шока. Снижение индекса «PaO_2/FiO_2» до значений менее 200 мм.рт.ст и повышение оценки по шкале *CPIS* до 7 и более баллов также были характерны для пациентов с последующим летальным исходом, но, в отличие от ПС, достигали критических значений только к седьмому дню наблюдения. При попытке использовать значение уровня ПС⩾500 пг/мл на *этапах 2* и *3* в качестве предиктора повышения оценки по *CPIS* до 7 и более баллов, оказалось, что на *этапе 2* чувствительность этого теста для *группы I* составила 0.58, для *группы II* – 0.57, и для *группы III* – 0.33. На *этапе 3* чувствительность повысилась: для всех групп она составила 1.0, что позволяло предвидеть развитие пневмонии за 2-3 суток до рентгенологического контроля. Летальность в *группах I* и *II* статистически незначимо отличалась, а в *группе III* была существенно ниже, чем в упомянутых группах (χ^2=6.429; p=0.011). Это свидетельствовало о преимуществе транс-

кутанной дилатационной трахеостомии перед хирургической трахеотомией и продлённой интубацией трахеи, поскольку других отличий в состоянии пациентов и терапевтической тактике не было.

Выводы:

1. Непосредственной причиной смерти пожилых людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по преимуществу является нозокомиальная пневмония.

2. Тяжесть пневмонии, а также риск летального исхода у пожилых людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения ассоциированы не столько с искусственной вентиляцией лёгких, сколько с искусственными дыхательными путями.

3. Транскутанную дилатационную трахеостомию можно считать методикой выбора для создания искусственных дыхательных путей, поскольку она обеспечивает снижение риска пневмонии и улучшает прогноз.

4. Повышение уровня *пресепсина* опережает падение индекса «PaO_2/FiO_2» и повышение оценки по шкале *CPIS*, то есть, обладает прогностической ценностью.

Литература

1. Баишев С.Н., Кондратьев А.Н., Семенькова Г.В. Прогностические критерии для выполнения трахеостомии в нейрореанимации // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 3. С. 54–56.

2. Василянский В.В., Кулигин А.В. Трахеостомия в нейрореанимации: положительные и отрицательные моменты // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 2. С. 85.

3. Грицан А.И., Гезенкампф А.А., Довбыш Н.Ю. Влияние вентиляции легких, контролируемой по объему и по давлению, на результаты лечения больных с геморрагическим инсультом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. №3. С. 26–31.

4. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Суворов С.Г. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии в России // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 2. С. 64–69.

5. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Москва, 2009.

6. Шпанер Р.Я. Респираторная поддержка больных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, № 4. С. 68–73.

7. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning / Damas P. [et al.]. // Crit. Care Med. 2015. Vol. 43, N1. P. 22–30.

8. Dayts O. Evidence-based protocol: diagnosis and treatment of catheter-associated urinary tract infection within adult neurocritical care patient population // Nurs. Clin. North. Am. 2014. Vol. 49, N1. P. 29–43.

References

Baishev SN, Kondrat'ev AN, Semen'kova GV. Prognosticheskie kriterii dlya vypolneniya trakheostomii v neyroreanimatsii [Prognostic criteria for performing a tracheostomy in neuroreanimation]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012;3:54-6. Russian.

Vasilyanskiy VV, Kuligin AV. Trakheostomiya v neyroreanimatsii: polozhitel'nye i otritsatel'nye momenty [Tracheostomy in neuroreanimation: positive and negative aspects]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2013;3(2):85. Russian.

Gritsan AI, Gezenkampf AA, Dovbysh NYu. Vliyanie ventilyatsii legkikh, kontroliruemoy po ob"emu i po davleniyu, na rezul'taty lecheniya bol'nykh s gemorragicheskim insul'tom [Effect of mechanical ventilation, controlled by volume and pressure, the results of treatment of patients with hemorrhagic stroke]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2012;3:26-31. Russian.

Protsenko DN, Yaroshetskiy AI, Suvorov SG. Primenenie IVL v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii v Rossii [The use of mechanical ventilation in the intensive care unit in Russia]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012;2:64-9. Russian.

Chuchalin AG, Gel'fand BR. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations]. Moscow; 2009. Russian.

Shpaner RYa. Respiratornaya podderzhka bol'nykh v ostrom periode subarakhnoidal'nogo krovoizliyaniya [Respiratory support patients with acute subarachnoid hemorrhage]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2015;8(4):68-73. Russian.

Damas P, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning. Crit. Care Med. 2015;43(1):22-30.

Dayts O. Evidence-based protocol: diagnosis and treatment of catheter-associated urinary tract infection within adult neurocritical care patient population. Nurs. Clin. North. Am. 2014;49(1):29-43.

9. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke / Friedant A.J., Gouse B.M. [et al.] // J. Stroke. Cerebrovasc. Dis. 2015. Vol. 24, N3. P. 680–686.
10. Strategies to enhance adoption of ventilator-associated pneumonia prevention interventions: a systematic literature review / Goutier J.M., Holzmueller C.G., Edwards K.C. [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2014. Vol. 35, №8. P. 998–1005.
11. Impact of stroke-associated infection on long-term survival: a cohort study / Kwan J., Pickering R.M., Kunkel D. [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2013. Vol. 84, N3. P. 297–304.
12. Ottosen J., Evans H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease // Surg. Clin. North. Am. 2014. Vol. 94, N6. P. 1305–1317.
13. Prospective quality initiative to maximize dysphagia screening reduces hospital-acquiredpneumonia prevalence in patients with stroke / Titsworth W.L., Abram J., Fullerton A. [et al.] // Stroke. 2013. Vol. 44, N11. P. 3154–3160.
14. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia / Zhou X.Y. [et al.] // Int J Infect Dis. 2015. Vol. 30. P. 144–147.

Friedant AJ, Gouse BM, et al. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke. J. Stroke. Cerebrovasc. Dis. 2015;24(3):680-6.

Goutier JM, Holzmueller CG, Edwards KC, et al. Strategies to enhance adoption of ventilator-associated pneumonia prevention interventions: a systematic literature review. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2014;35(8):998-1005.

Kwan J, Pickering R. M., Kunkel D, et al. Impact of stroke-associated infection on long-term survival: a cohort study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2013;84(3):297-304.

Ottosen J, Evans H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. Surg. Clin. North. Am. 2014;94(6):1305-17.

Titsworth WL, Abram J, Fullerton A, et al. Prospective quality initiative to maximize dysphagia screening reduces hospital-acquiredpneumonia prevalence in patients with stroke. Stroke. 2013;44(11):3154-60.

Zhou XY, et al. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. Int J Infect Dis. 2015;30:144-7.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 109–115

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 109–115

УДК: 611.715.013:618.3:616.98:578.828 DOI: 12737/25248

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФЕТОМЕТРИЯ ПЛОДОВ ЗДОРОВЫХ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ НА ЭТАПАХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

С.А. НИКИФОРОВА, О.В. УЛЬЯНОВ, Л.М. ЖЕЛЕЗНОВ

ГОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ ЗФ, ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460014, Россия, тел.: +7 (3532) 77-30-09, e-mail: lmz-a@mail.ru

Аннотация. В статье приводятся результаты исследования фетометрических показателей (бипариетального и лобно-затылочного размеров головы, окружности головы, окружности живота, длины бедренной кости) у плодов здоровых и ВИЧ-инфицированных беременных на этапах скринингового ультразвукового исследования в 12-15 недель, 20-25 недель и 30-35 недель. Установлено, что бипариетальный и лобно-затылочный размеры на всех этапах скринингового обследования всегда меньше у плодов ВИЧ-инфицированных беременных. Если в начале и в конце беременности эти различия статистически не достоверны, то в срок 20-22 недели показатели существенно разняться. Это может быть связано с тем, что данный срок является «критическим» для развития головного мозга плода. Длина бедренной кости и окружность живота также меньше у плодов ВИЧ-инфицированных беременных, чем у плодов у здоровых матерей, но эти различия статистически не достоверны. В процессе роста бедренной кости и изменений окружности живота не наблюдаются «критические» периоды. Значения интенсивности прироста показателей фетометрии у плодов ВИЧ-инфицированных беременных, несколько отстающих в развитии от плодов здоровых беременных, зачастую превосходят таковые у группы сравнения, и к моменту рождения ребенка разница значений исследованных показателей между плодами здоровых и ВИЧ-инфицированных матерей практически нивелируются. Это позволяет предположить, что корректная и своевременная иммунотерапия ВИЧ-инфицированных беременных позволяет компенсировать отставание в развитии как и головы плода, так и длины бедренной кости и окружности живота у плодов ВИЧ-инфицированных беременных.

Ключевые слова: плод, фетометрия, ВИЧ-инфицированные беременные.

COMPARATIVE FETOMETRY IN THE FETUSES OF HEALTH AND HIV-INFECTED PREGNANTS IN AN ULTRASONIC SCREENING

S.A. NIKIFOROVA, O.V. ULYANOV, L.M. ZHELEZNOV

SEI HPE "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russia, Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460014, tel.: +7 (3532) 77-30-09, e-mail: lmz-a@mail.ru

Abstract. The article presents the results of a study of fetometry indicators (biparietal and fronto-occipital head size, head circumference, abdominal circumference, femur length) in fetuses of healthy and HIV-infected pregnant women in the ultrasonic screening at 12-15 weeks, 20-25 weeks and 30 -35 weeks. It was found that the biparietal and fronto-occipital sizes at all stages of screening are always less in fetuses of HIV-infected pregnant women. At the beginning and the end of pregnancy, these differences are not statistically significant, but at the 20-22 weeks these indicators are significantly different. This may be due to the fact that this term is "critical" for the development of the fetal brain. The femur length and abdominal circumference are also smaller in the fetuses of HIV-infected pregnant women than in fetuses of healthy mothers, but these differences were not statistically significant. In the process of growth of the femur and abdominal circumference, the changes in "critical" periods are not observed. The value of the growth rates intensity in fetuses of HIV-infected pregnant women, which are a little behind in the development of the fetuses of healthy pregnant women, are often superior to those of the comparison group. By the time of birth of the child the difference values of the investigated parameters between the fetuses of healthy and HIV-infected mothers is practically leveled. This suggests that the correct and timely immunotherapy of

HIV-infected pregnant women allows to compensate the lag in the development of the head fetus and the femur length, abdominal circumference in fetuses of HIV-infected pregnant women.

Key words: fetus, fetometry, HIV-infected pregnant women.

На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что ультразвуковые методы исследования в акушерстве заняли одно из ведущих мест в современной клинической медицине. Согласно приказу Министерства Здравоохранения РФ от 28 декабря 2000 г. № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» [8] обследование беременных женщин включает обязательное трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование: в срок 10-14 недель беременности, когда главным образом оценивается толщина воротникового пространства плода; в 20-24 недели ультразвуковое исследование осуществляется для выявления пороков развития и эхографических маркеров хромосомных болезней; ультразвуковое исследование в 32-34 недели проводится в целях выявления пороков развития с поздним их проявлением, а также в целях функциональной оценки состояния плода. Вместе с тем, ультразвуковое сканирование является одним из ведущих методов визуализации в клинической анатомии [4,5,9].

В последние годы отмечается быстрый рост числа ВИЧ-инфицированных людей, половину из которых составляют женщины [2]. По данным Рахмановой А.Г. (2006) [2], в России в 2005 г. их зарегистрировано около 80 тыс., а около 85% из которых находится в детородном возрасте от 15 до 30 лет, что соответственно приводит к увеличению числа ВИЧ-инфицированных беременных. В Оренбургской области число ВИЧ-инфицированных женщин, которые закончили беременность родами в 2005 г., составило 258, а в 2011 г. – 410 женщин (по данным ГУЗ «Оренбургский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»). Течение беременности у ВИЧ-инфицированных часто сопровождается задержкой внутриутробного развития плода, низким весом при рождении, антенатальной гибелью [6,7].

Однако, по данным литературы нами не было найдено сведений об анатомометрических особенностях плода в различные сроки беременности у ВИЧ-инфицированных женщин. Углубленное изучение данного вопроса позволит разработать рекомендации по рациональной оценке развития плода у данной категории беременных и вносить коррективы в процесс ведения беременности и родов.

Цель исследования – установить фетометрические особенности плода и динамику их изменений у ВИЧ инфицированных беременных на этапах ультразвукового скринингового обследования.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено на основе ретроспективного анализа историй беременности и родов 150 ВИЧ-инфицированных беременных за период 2010-2013 гг. Исследование проводилось на базах ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» (главный врач – д.м.н. Колесников Б.Л.) и ГБУЗ «Оренбургский клинический перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Грудкин А. А.). Все беременные имели одноплодную беременность и находились в возрастной группе от 20 до 35 лет, массой тела от 60 кг до 80 кг и всем женщинам предстояли первые роды, заболевание протекало в IIIА клинической стадии ВИЧ-инфекции, все женщины с ранних сроков получали антиретровирусную терапию, регулярно наблюдались у врача-инфекциониста. Контрольную группу составили плоды 100 здоровых беременных в возрасте от 20 до 35 лет, которым предстояли первые роды (исключены беременные с дисменореей в анамнезе, с антенатальнорй гибелью плода, с аномалиями развития, с задержкой внутриутробного развития плода. Ультразвуковые исследования выполнялись с использованием аппарата *Accuvix XQ (Medison)* и конвексного датчика *C* 2-61C/50/72. *Проводился анализ бипариетального* (БПР), *лобно-затылочного размеров* (ЛЗР) головы плода, *окружности головы* (ОГ), *окружности живота* (ОЖ), *длины бедренной кости* (ДБК), высоты, толщины и ширины тимуса.

Размеры головы плода определялись на срезе на уровне полости прозрачной перегородки, зрительных бугров и ножек мозга. Измерение БПР осуществлялось от наружной до внутренней поверхности контура теменных костей перпендикулярно М-эхо. ЛЗР определялся на том же срезе, что и бипариетальный, между серединами

наружных контуров лобной и затылочной костей. Форму головки оценивали с помощью черепного индекса (отношение бипариетального размера головки к лобно-затылочному). В норме он составляет 0,74-0,83. Окружность головы измеряли на том же уровне, что и бипариетальный размер либо методом компьютерной планиметрии, либо по формуле (1), предварительно определив лобно-затылочный и бипариетальный размеры головки:

$$ОГ=½\times(ЛЗР+БПР)\times3,1416 \quad (1)$$

где ОГ – окружность головки плода, ЛЗР – лобно-затылочный размер, БПР – бипариетальный размер головки плода.

ОЖ определяли в плоскости, которая перпендикулярна продольной оси туловища плода. Датчик располагали так, чтобы на экране были видны газовый пузырь желудка и средняя часть воротной вены (не захватывая область, где воротная вена впадает в пупочную). Верхние полюса почек обычно располагаются несколько каудальнее плоскости исследования. Датчик располагали параллельно позвоночнику плода, каудальнее сердца. Затем датчик поворачивали на 90°, стараясь держать его строго перпендикулярно брюшной стенке плода. Окружность живота измеряли несколько раз до получения двух или трех приблизительно одинаковых результатов. В отсутствие компьютерного планиметра в плоскости исследования определяли два диаметра туловища плода, а затем рассчитывали окружность живота по следующей формуле (2):

$$ОЖ=1/2\times(D1+D2)\times3,1416 \quad (2)$$

где ОЖ – окружность живота плода, $D1$ и $D2$ – диаметры туловища.

При исследовании длины бедренной кости измеряли только оссифицированную ее часть. Эпифизы бедренной кости у плода слабо оссифицированы и визуализируются плохо. Несмотря на то, что бедренная кость несколько изогнута, длину бедра измеряли как кратчайшее расстояние от проксимальной до дистальной точек диафиза.

Все полученные морфометрические данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке в среде *Windows-XP* с использованием пакета прикладных программ «*Microsoft Word Excel 2010*» и «Статистика 6.0». Количественные данные, полученные в результате исследования, анализировались с применением параметрических методов статистики согласно рекомендациям [3]. Первоначальный анализ выборок позволил установить, что они принадлежат к совокупности с нормальным распределением, в связи с этим в дальнейшем в них вычисляли их среднюю величину (X), стандартную ошибку средней (Sx), среднеквадратическое отклонение (σ), минимальное (min) и максимальное (max). При изучении диапазона анатомической нормы за среднюю величину признака принимали диапазон значений в пределах $X\pm\sigma$; значения в пределах $\pm2\ \sigma$ считали отклоняющимися от средней величины; показатели за пределами $2\ \sigma$ резко отклоняющимися от средней величины [3]. Достоверность полученных различий между величинами групп в связи с нормальным распределением выборки определяли при помощи вычисления вероятности ошибки по распределению Стьюдента (p). В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости $p<0,05$. В тех случаях, когда при сравнении групп выявлена недостоверная разница, в соответствующих таблицах нет ссылки на верность, в таблицах, где разница между сравниваемыми группами верна, есть ссылка на примечание с показателем достоверности.

Для оценки динамики развития рассчитывали показатели возрастной морфологии: *абсолютный прирост* (АП), *темп роста* (ТР) [1], а также *интенсивность прироста показателей* (ИР) [10].

АП определяли как разность между абсолютными значениями показателя в данный и предыдущий периоды по формуле 3:

$$АП = Д_2 – Д_1, \quad (3)$$

где $Д_2$ – абсолютное значение показателя в данный период; $Д_1$ – абсолютное значение показателя предыдущего периода.

Интенсивность прироста (ИР) различных размеров тимуса, селезенки и червеобразного отростка определяли по формуле 4:

$$ИР = (Д_2 – Д_1) /0,5\ (Д_1 + Д_2) \times 100\%, \quad (4)$$

определяя, на какую величину (в процентах) от средней величины изменялась *изучаемая величина* (Д) за интересующий отрезок времени (в данном случае – две недели). ИР – *интенсивность прироста*; $Д_2$ – *значение показателя в данный промежуток времени*; $Д_1$ – *показатель предыдущего периода*.

На каждый случай заводился отдельный протокол, в котором отмечали паспортные данные,

результаты фетометрии. По возможности прилагались фотографии ультразвуковых сканов.

Результаты и их обсуждение. БПР размер головки плода, определяемый при ультразвуковом сканировании, является достаточно информативным показателем для оценки развития мозгового отдела черепа и всего плода в целом. Установлено, что в 12-13 и 14-15 недель максимальные, минимальные и средние значения данного параметра статистически достоверно не различались (p>0,05) (21,6±1,3 мм и 28,5±1,1 мм у здоровых беременных и 20,7±0,6 мм и 26,3±1,1 мм у ВИЧ-инфицированных), хотя у ВИЧ-инфицированных значения всех указанных категорий были несколько меньше (табл.). Интенсивность роста значений данного показателя у плодов здоровых беременных составила с 12 до 15 неделю 27,5%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 23,8%. На этапах второго скринингового обследования во все изученные сроки бипариетальный размер головки плода был статистически достоверно большим (p<0,05) у плодов здоровых беременных. В 20-21 неделю он составлял 53,4±2,6 мм (у плодов здоровых беременных) и 47,8±0,6 мм (плоды ВИЧ-инфицированных беременных), в 22-23 недели – 59,1±2,4 мм и 52,4±0,5 мм и в 24-25 недель – 66,7±2,2 мм и 60,8±0,9 мм соответственно (табл.). Максимальные и минимальные значения также преобладали в группе плодов здоровых беременных. Однако, интенсивность роста данного показателя с 20 по 25 неделю у плодов здоровых беременных составила 22,1%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных бипариетальный размер головки плода возрастал на 23,9%.

В сроки третьего скринингового обследования при сохранении несколько больших значений БПР размера головки – у плодов здоровых достоверности различий не отмечалось (p>0,05). Средние значения данного показателя у плодов здоровых и ВИЧ-инфицированных беременных составляли 79,2±1,6 мм и 78,4±0,7 мм в 30-31 неделю беременности, 81,8±1,5 мм и 80,9±0,9 мм в 32-33 недели и 86,5±0,9 мм и 85,3±0,3 мм в 34-35 недель соответственно (табл.). Интенсивность роста БПР головки с 30 по 35 неделю у плодов здоровых беременных составила 8,8%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 8,4%. Лобно-затылочный размер головки плодов изменялся в исследованные сроки следующим образом. У плодов здоровых беременных в 12-13 недель и 14-15 недель он составлял 26,1±1,3 мм и 34,6±1,3 мм, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных 24,5±1,1 мм и 35,7±1,5 мм соответственно (табл.). Достоверность различий данных показателей не выявлена (p>0,05). Интенсивность роста данного размера головки в срок от 12 до 15 недель у плодов здоровых беременных составила 28%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 37%.

На протяжении второго скринингового обследования ЛЗР головки плода у здоровых беременных в 20-21 и 22-23 недели составил 64,9±1,35 мм и 71,4±1,31 мм соответственно, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных в эти же сроки – 61,0±1,22 мм и 68,0±0,8 мм соответственно, что достоверно (p<0,05) меньше, чем у плодов здоровых беременных. В срок 24-25 недель у плодов ВИЧ-инфицированных беременных ЛЗР был меньше – 76,1±1,0 мм (79,1±1,7 мм – у плодов здоровых беременных), но эти различия не были статистически значимыми (табл.). При этом интенсивность роста ЛЗР с 20 по 25 неделю у плодов здоровых беременных составил 19,7%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 22%.

В сроки 30-35 недель (период третьего скринингового обследования) ЛЗР у плодов здоровых беременных составлял 98,7±1,8 мм (30-31 неделя), 105,2±2,0 мм (32-33 неделя) и 108,1±2,2 мм (34-35 неделя). У плодов ВИЧ-инфицированных беременных эти значения были 98,8±1,0 мм; 102,6±0,6 мм и 108,2±0,4 мм соответственно (табл.). Статистических различий между данными обследованных групп плодов не выявлено (p>0,05). Интенсивность роста лобно-затылочного размера в группе плодов здоровых беременных составила 9,1%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 9,0%.

ОГ является еще одним критерием оценки развития мозгового отдела черепа и всего плода в целом. Параметры данного показателя не зависят от формы головы, что делает его достаточно универсальным. У плодов здоровых беременных в 12-13 и 14-15 недель данный показатель составил 74,9±1,2 мм и 99,01±1,4 мм соответственно, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 70,96±0,9 мм и 97,4±1,1 мм (табл.). Статистически достоверных различий данных значений в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05). Темп прироста размера ОГ у

плодов здоровых беременных составил 27,7%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 31,2%.

На этапе второго скринингового обследования в 20-21 неделю у плодов здоровых беременных длина ОГ составляла 181,9±2,5 мм, в 22-23 недели – 198,8±4,9 мм, в 24-25 недель – 219,7±6,0 мм. Темп прироста данного показателя на этом отрезке онтогенеза составил 18,8%. У плодов ВИЧ-инфицированных беременных значения длины ОГ составили 177,8±2,1 мм; 189,2±3,5 мм и 214,8±4,1 мм соответственно (табл.). Темп прироста был таким же, как и у плодов здоровых беременных, а именно 18,8%. Статистически достоверных различий данных значений в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05).

На этапе третьего скринингового обследования в 30-31 неделю у плодов ВИЧ-инфицированных беременных длина ОГ составляла 280,3±3,4 мм, в 32-33 недели – 293,8±2,0 мм, в 34-35 недель – 305,6±5,8 мм. У плодов здоровых беременных значения длины ОГ составили 282,6±5,1 мм; 298,0±5,4 мм и 313,0±4,9 мм соответственно (табл.). Темп прироста длины ОГ у плодов здоровых беременных составил 10,4%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 8,6%. Статистически достоверных различий данных значений в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05).

ОЖ является одним из стандартных показателей фетометрии, позволяющий судить об анатомометрической характеристике торса плода. В срок 12-13 недель полученные значения в сравниваемых группах не различались достоверно друг от друга (p>0,05). У плодов здоровых беременных показатель ОЖ составил 65,5±3,2 мм, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных он был 65,7±3,3 мм. В срок 14-15 недель эти же значения соответствовали 87,3±2,7 мм и 86,0±2,0 мм, что также не имело достоверных различий (p>0,05) (табл.). Темп прироста ОЖ с 12 по 15 неделю у плодов здоровых беременных составил 28,5%, у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 26,7%.

В срок 20-21; 22-23 и 24-25 недель значения ОЖ у плодов здоровых беременных составили 155,8±3,8 мм; 173,5±4,7 мм и 195,5±6,0 мм соответственно. У плодов ВИЧ-инфицированных беременных эти показатели в указанные сроки были 155,5±2,7 мм; 173,9±1,8 мм и 192,8±2,8 мм. Как показал статистический анализ, достоверных различий между парами указанных значений не найдено ни в одном из сроков (p>0,05) (табл.). Темп прироста ОЖ в срок с 20 по 25 неделю у плодов здоровых беременных составил 22,6%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 21,4%.

На этапах третьего скринингового обследования ОЖ у плодов здоровых беременных в 30-31 неделю составила 260,5±8,5 мм, у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 270,5±2,6 мм. В 32-33 недели показатели в группах составили 281,7±6,6 мм и 279±2,4 мм, а в 34-35 недель – 296,6±8,6 мм и 286±9,3 мм соответственно. Статистически достоверных различий между парами указанных значений не выявлено ни в одном из сроков (p>0,05) (табл.). Темп прироста ОЖ в срок с 30 по 35 неделю у плодов здоровых беременных составил 12,9%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 5%.

ДБК является стандартным протокольным показателем оценки развития плода. В нашем

Таблица

Основные фетометрические параметры (X±S_x мм) плодов здоровых и ВИЧ-инфицированных беременных на этапах скринингового обследования

Показатель фетометрии	Сроки наблюдения							
	12-13 недель	14-15 недель	20-21 неделя	22-23 недели	24-25 недель	30-31 неделя	32-33 недели	34-35 недель
Плоды здоровых беременных								
БПР	21,6±1,3	28,5±1,1	53,4±2,6*	59,1±2,4**	66,7±2,2***	79,2±1,6	81,8±1,5	86,5±0,9
ЛЗР	26,1±1,3	34,6±1,3	64,9±1,35	71,4±1,31	79,1±1,7	98,7±1,8	105,2±2,0	108,1±2,2
ОГ	74,9±1,2	99,01±1,4	181,9±2,5	198,8±4,9	219,7±6,0	282,6±5,1	298,0±5,4	305,6±5,8
ОЖ	65,5±3,2	87,3±2,7	155,8±3,8	173,5±4,7	195,5±6,0	260,5±8,5	281,7±6,6	296,6±8,6
ДБК	9,6±1,0	14,8±0,9	34,7±1,4	39,0±1,3	43,7±1,1	58,0±1,2	62,5±1,4	66,0±1,0
Плоды ВИЧ-инфицированных беременных								
БПР	20,7±0,6	26,3±1,1	47,8±0,6*	52,4±0,5**	60,8±0,9***	78,4±0,7	80,9±0,9	85,3±0,3
ЛЗР	24,5±1,1	35,7±1,5	61,0±1,22	68,0±0,8	76,1±1,0	98,8±1,0	102,6±0,6	108,2±0,4
ОГ	70,96±0,9	97,4±1,1	177,8±2,1	189,2±3,5	214,8±4,1	280,3±3,4	293,8±2,0	313±4,9
ОЖ	65,7±3,3	86,0±2,0	155,5±2,7	173,9±1,8	192,8±2,8	270,5±2,6	279±2,4	286±9,3
ДБК	8,9±0,6	15.0±1,3	33,5±0,4	37,8±0,5	44,3±0,8	58,2±0,6	61,5±0,6	66,1±1,0

Примечание: *,**, *** – сравниваемые пары статистически достоверно различны (p<0,05)

исследовании на этапе первого скринингового обследования было установлено, что у плодов здоровых беременных в 12-13 недель ДБК составляла 9,6±1,0 мм, а в 14-15 недель – 14,8±0,9 мм. Интенсивность прироста ДБК с 12 по 15 неделю у плодов здоровых беременных составила 42,6%. У плодов ВИЧ-инфицированных беременных средние значения ДБК в указанные сроки составили 8,9±0,6 мм и 15,0±1,3 мм соответственно, а интенсивность прироста показателя – 51%. Достоверных различий между парами указанных значений не найдено ни в одном из сроков (p>0,05) (табл.).

На этапе второго скринингового обследования средние значения ДБК у плодов здоровых беременных составили в 20-21; 22-23 и 24-25 недель 34,7±1,4 мм; 39,0±1,3 мм; 43,7±1,1 мм, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 33,5±0,4 мм; 37,8±0,5 мм и 44,3±0,8 мм соответственно. Достоверных различий между парами указанных значений не найдено ни в одном из сроков (p>0,05) (табл.). Интенсивность прироста ДБК с 21 по 25 неделю у плодов здоровых беременных составила 22,9%, у а плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 27,7%.

На этапах третьего скринингового обследования ДБК у плодов здоровых беременных в 30-31 неделю составила 58,0±1,2 мм, у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 58,2±0,6 мм. В 32-33 недели показатели в группах составили 62,5±1,4 мм и 61,5±0,6 мм, а в 34-35 недель – 66,0±1,0 мм и 66,1±1,0 мм соответственно. Статистически достоверных различий между парами указанных значений не выявлено ни в одном из сроков (p>0,05) (табл.). Темп прироста ОЖ в срок с 30 по 35 неделю у плодов здоровых беременных составил 12,9%, а у плодов ВИЧ-инфицированных беременных – 12,7%.

Заключение. Оценивая динамику изменения показателей БПР и ЛЗР на этапах скринингового обследования можно отметить, что данные значения всегда меньше у плодов ВИЧ-инфицированных беременных, чем у плодов у здоровых матерей. Если в начале и в конце беременности эти различия статистически не достоверны, то в срок 20-22 недели показатели существенно разняться. Это может быть связано с тем, что данный срок является «критическим» для развития головного мозга плода, т.к. данная закономерность в развитии органов плода была показана в ранее проведенных исследованиях для печени, сердца, почек и надпочечников и др. Вместе с тем, корректная и своевременная иммунотерапия ВИЧ-инфицированных беременных позволяет компенсировать отставание в развитии мозгового черепа плода, а в «критические» периоды благоприятно влияет на интенсивность прироста морфометрических параметров. Оценивая динамику изменения показателей ДБ и ОЖ на этапах скринингового обследования можно отметить, что данные значения меньше у плодов ВИЧ-инфицированных беременных, чем у плодов у здоровых матерей, но эти различия статистически не достоверны. В процессе роста бедренной кости и изменений окружности живота не наблюдаются «критические» периоды, характерные, например, для мозгового отдела черепа. Значения интенсивности прироста показателей фетометрии у плодов ВИЧ-инфицированных беременных, несколько отстающих в развитии от плодов здоровых беременных, зачастую превосходят таковые у группы сравнения, и к моменту рождения ребенка разница значений исследованных показателей между плодами здоровых и ВИЧ-инфицированных матерей практически нивелируются. Это позволяет предположить, что корректная и своевременная иммунотерапия ВИЧ-инфицированных беременных позволяет компенсировать отставание в развитии как и головы плода, так и ДБК и ОЖ у плодов ВИЧ-инфицированных беременных.

Литература

1. Агеева В.А. Морфология тимуса растущего организма при воздействии дозированной гиподинамии и гипокинезии: автореф. дисс. … к.м.н. СПб., 2007. 23 с.

2. Алтынник Н.А. Ультразвуковая фетометрия: справ. таблицы и номограммы. изд. 7-е, перераб.

References

Ageeva VA. Morfologiya timusa rastushchego organizma pri vozdeystvii dozirovannoy gipodinamii i gipokinezii [Morphology of the thymus of a growing organism under the influence of dosed hypodynamia and hypokinesia] [dissertation]. Sankt-Peterburg (Leningrad region); 2007. Russian.

Altynnik NA. Ul'trazvukovaya fetometriya: sprav. tablitsy i nomogrammy [Ultrasonic Fetometry: Tables

Москва: Реал Тайм, 2007. 60 с.

3. Выступление министра Вероники Скворцовой на заседании Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан [Электронный ресурс]. URL: // http://www.rosminzdrav.ru/news/ 2015/10/23/2599 (Дата обращения: 17.02.2017)

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

5. Каган И.И. Современные аспекты клинической анатомии. Оренбург, 2012. 108 с.

6. Медведев М.В. Основы ультразвукового скрининга в 18-21 неделю беременности. Практическое пособие для врачей. 2-е изд. М.: Реал Тайм, 2013. 128 с.

7. Никифорова С.А., Железнов Л.М. Соматометрические особенности плодов у ВИЧ-инфицированных беременных // Современные проблемы науки и образования. 2015. №3. С. 104.

8. Никифорова С.А., Железнов Л.М. Анатомометрические особенности развития мозгового отдела черепа плодов у ВИЧ-инфицированных беременных //Фундаментальные исследования. 2014. №10. С. 1378–1381.

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2000 г. № 457 “О совершенствованиипренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей” [Электронный ресурс]. URL: http://rasudm.org/information/docs.htm.

10. Соколов В.В., Чаплыгина Н.Г. , Соколова Е.В. Соматотипологическая характеристика детей в возрасте 8-12 лет жителей юга России // Морфология. 2005. Т.127, вып. 1. С. 43–45.

and nomograms]. izd. 7-e, pererab. Moscow: Real Taym; 2007. Russian.

Vystuplenie ministra Veroniki Skvortsovoy na zasedanii Pravitel'stvennoy komissii po voprosam okhrany zdorov'ya grazhdan [Speech by Minister Veronika Skvortsova at a meeting of the Government Commission on the Health of Citizens] [Internet]. URL: // http://www.rosminzdrav.ru/news/ 2015/10/23/2599yu Russian.

Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medico-biological statistics]. Moscow: Praktika; 1998. Russian.

Kagan II. Sovremennye aspekty klinicheskoy anatomii [Modern aspects of clinical anatomy]. Orenburg; 2012. Russian.

Medvedev MV. Osnovy ul'trazvukovogo skrininga v 18-21 nedelyu beremennosti [Basics of ultrasound screening at 18-21 weeks of gestation]. Prakticheskoe posobie dlya vrachey. 2-e izd. Moscow: Real Taym; 2013. Russian.

Nikiforova SA, Zheleznov LM. Somatometricheskie osobennosti plodov u VICh-infitsirovannykh beremennykh [Somatometric features of fetuses in HIV-infected pregnant women]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;3:104. Russian.

Nikiforova SA, Zheleznov LM. Anatomo-metricheskie osobennosti razvitiya mozgovogo otdela cherepa plodov u VICh-infitsirovannykh beremennykh [Anatomico-metric features of the development of the cerebral fetal skull in HIV-infected pregnant women]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10:1378-81. Russian.

Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 28 dekabrya 2000 g. № 457 “O sovershenstvovaniiprenatal'noy diagnostiki v profilaktike nasledstvennykh i vrozhdennykh zabolevaniy u detey” [Elektronnyy resurs]. URL: http://rasudm.org/information/docs.htm. Russian.

Sokolov VV, Chaplygina NG , Sokolova EV. Somatotipologicheskaya kharakteristika detey v vozraste 8-12 let zhiteley yuga Rossii [Somatotypological characteristics of children aged 8-12 years in southern Russia]. Morfologiya. 2005;127(1):43-5. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 116–123

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 116–123

УДК: 616-053.3 DOI: 12737/25249

ТЕРМОСБЕРЕГАЮЩАЯ МЕТОДИКА ПОЛОСТНЫХ ОПЕРАЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В УСЛОВИЯ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

А.В. НИКИФОРОВ[*,**], А.В. ВАЙС[**], А.В. НАУМОВ[**], А.Р. ТОКАРЕВ[*,**], В.Н. ЧУРСИНА[*,**], Д.В. ХАРИТОНОВ[**]

[*]ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия

[**]ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Д.Я. Ваныкина», ул. Первомайская, 13,Тула, 300035, Россия

Аннотация. Публикуется все больше данных о влиянии температуры на организм новорожденных, но до сих пор остается открытым вопрос диапазона поддержания у них нормальной температуры. Изменение температуры тела в сторону как гипотермии, так и гипертермии вызывает выраженные нарушения жизнедеятельности. Создать на базе многопрофильного хирургического отделения детской больницы термоохранительный режим достаточно сложно. И экономически, и логистически это нецелесообразно при выполнении не более 10-12 подобных специфических операций в год. Вопрос о том, как проводить жизненно необходимые операции в подобных условиях, по-прежнему не решен. Внедрена термосберегающая методика выполнения оперативных вмешательств у новорожденных. Данная методика операции и транспортировки новорожденного в режиме одного кувеза, позволили обеспечить термокомфортные условия проведения полостных хирургических операций, проводить более тщательно периоперационый мониторинг температуры, что явилось одним из основных факторов, снизивших послеоперационную летальность у больных этого профиля. Предложенная методика применима в условиях многопрофильной больницы, проста в исполнении, не требует затрат дополнительных сил и средств.

Ключевые слова: Новорожденные, термосберегающая методика, низкая масса тела, интенсивная терапия, неонатология, периоперационный мониторинг температуры.

THERMO-SAVING METHODOLOGY OF BLOOD OPERATIONS IN NEWBORN WITH A LOW BODY OF MATURES TO THE CONDITIONS OF A MULTIDISCIPLINARY SURGICAL DIVISION OF A CHILDREN'S CITY HOSPITAL

A.V. NIKIFOROV[*,**], A.V. VAYS[**], A.V. NAUMOV[**], A.R. TOKAREV[*,**], V.N. CHURCHIN[*,**], D.V. HARITONOV[**]

[*] FGBOU HPE "Tula State University", Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300012, Russia

[**] State Institution "Tula City Vanykin Clinical Emergency Hospital" Pervomaiskaya str., 13, Tula, 300035, Russia

Abstract. More and more data are published on the effect of temperature on the body of newborns, but the question remains of the range of maintaining their normal temperature. The change in body temperature towards both hypothermia and hyperthermia causes pronounced disability. The thermo-protection regime is difficult to create on the basis of the multidisciplinary surgical department of the children's hospital. Both economically and logistically, this is inappropriate when performing no more than 10-12 such specific operations per year. The question, how to conduct vital operations in such conditions, is still unresolved. The thermo-saving technique of performing surgical interventions in newborns was introduced. This method of operation and transportation of a newborn in the regime of one cuveza allowed to provide thermocomfort conditions for conducting cavitary surgical operations, to conduct more carefully perioperative monitoring of temperature, which was one of the main factors that reduced postoperative mortality in patients of this profile. The proposed methodology is applicable in a multi-profile hospital, simple in execution, does not require the expenditure of additional forces and resources.

Key words: Newborns, thermo-saving technique, low body weight, intensive therapy, neonatology, perioperative temperature monitoring.

Введение. Проведение хирургических вмешательств в неонатальном периоде требует колоссальных ресурсов: как технологических и материальных, профессиональных, интеллектуальных [4,7,14]. Подводя итоги работы за 2015 год, министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова одним из важных показателей назвала снижение младенческой и материнской смертности: «Младенческая смертность снизилась на 12%, даже больше чем в половине регионов, в 44 из 85, показатель младенческой смертности ниже средней по России».

В феврале 2017 года планируется проведение III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». На повестке дня – обсуждение проблемы младенческой смертности. По данным Росстата в России за 10 мес. 2016 года младенческая смертность составила 5,9‰, что свидетельствует о явных успехах в организации перинатальной помощи в стране. Однако, по данным ВОЗ 2015 года, это гораздо хуже показателей экономически благополучных государств (2% в Японии, Исландии, Норвегии и других развитых странах). Отечественная статистика 2014-2016 годов: перинатальная смертность выражается в гибели 46 детей ежедневно, причём треть из них — доношенные: массу тела более 2500 г имели не менее 32% погибших в перинатальный период (даже если не принимать во внимание возможные искажения статистики). При этом до 50% причин гибели в ранний неонатальный период составляют врождённые пороки развития, что свидетельствует о несовершенстве системы пренатальной диагностики [21].

Таким образом, снижение детской смертности и инвалидности является приоритетным национальным направлением. Разрабатываются новейшие методики диагностики, лечения, информационные технологии и т.д. [19,20].

Особенности физиологии и анатомии новорожденных предъявляют строгие требования к созданию необходимых условий окружающей среды, пригодных не только для жизни, но и для выхаживания таких детей. Незрелость адаптационных систем новорожденных с недостаточным сроком гестации еще больше актуализирует соблюдение комфортных условий пребывания, основным критерием которых является оптимальная температура, до сих пор остро стоит вопрос нормирования в столь нежном возрасте [1,10].

В частности, какая должна быть температура у новорожденных разных сроков гестации, соотношение гестации и веса, веса, гестации и степени зрелости? На сегодняшний день вопросов больше, чем ответов [3].

Сопоставлены результаты двух крупных исследований, посвященных изучению нормальных показателей температуры тела у здоровых доношенных детей. Одного – в Сан-Франциско в 2000 г. [28], второго – в Китае в 2004 году [27]. Д.О. Иванов (2012 г.) делает вывод, что: нормальные диапазоны температуры тела не установлены, даже у здоровых доношенных детей, и не только у нас в стране, но и в мире; принятие величин в качестве нормальных должно опираться не на показатели, разработанные кем-то, пусть даже очень авторитетным ученым (они были получены в конкретных условиях, конкретным методом и совершенно определенными людьми), а на свои собственные (пусть даже на небольшой выборке детей) и только после сравнения с показателями, полученными в другой клинике, последние могут быть выбраны в качестве нормы [3].

Мы в своей практике использовали данные Н.П. Шабалова (2009 г.) [18].

Неоспоримым и научно обоснованным в данной ситуации является тот факт, что терморегуляция у новорожденных несовершенна. Изменение температуры тела в сторону, как гипотермии, так и гипертермии вызывает выраженные нарушения жизнедеятельности. Известно, что снижение температуры всего лишь тела на 0,5-0,7 °*C* приводит к нарушению отдачи тканями кислорода, ухудшению микроциркуляции и метаболическому ацидозу, вследствие чего наступают грубые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, функции печени и почек. Так грозным осложнением гипотермии является склерема [15].

Значительно влияние перенесенной гипотермии на иммунные реакции, что было доказано в экспериментальных работах, где было

выявлено нарушение функции нейтрофилов, в частности, ухудшение их миграции [22]. А также получены данные, что *in vitro* (и вероятно *in vivo*) уровень апоптоза лимфоцитов периферической крови увеличивается с уменьшением температуры [2]. Это, видимо, служит одной из причин увеличения частоты септических осложнений у охлажденных больных [24]. И это не может не сказаться на медицинском прогнозе. Так летальность у детей после перенесенной тяжелой гипотермии составляет 80%, а после незначительной гипотермии – 39,3%. Если же умеренная гипотермия сочеталась с гипогликемией (если рассматривать вторую как осложнение первой), то летальность в группе таких детей увеличивалась практически в 2 раза и составляет 71,4% [25].

В настоящее время известны отрицательные последствия влияния гипотермии на новорожденных детей, особенно недоношенных: гипогликемия, метаболический ацидоз, легочное кровотечение, апноэ, шок, внутрижелудочковые кровоизлияния и др. Известны положительные эффекты гипотермии. Так пассивная гипотермия с мониторингом температуры ядра пищеводным или ректальным датчиком является простым, безопасным, эффективным и экономически доступным методом нейропротекции у доношенных новорожденных [16].

У новорожденных детей с хирургическими заболеваниями развитие гипотермии могут вызвать следующие факторы: транспортировка ребенка в хирургический стационар, на различные обследования, в операционную, хирургическая патология, при которой увеличивается потеря тепла (гастрошизис, омфалоцеле и др.), сама операция (открытая брюшная полость и грудная клетка, доношенных детей и детей с морфофункциональной незрелостью. Поэтому у новорожденных детей с хирургическими заболеваниями следует уделять большое внимание поддержанию оптимального температурного режима. Для этого используют стационарные и транспортные кювезы, дополнительный обогрев операционного стола [5,9,11]. Искусственная вентиляция легких у новорожденных предполагает поддержания необходимой влажности и температуры в дыхательной смеси [6].

У детей, перенесших гипотермию во время анестезии, наблюдается замедленное пробуждение и длительное угнетение рефлексов поскольку гипотермия пролонгирует действие аналгетиков, анестетиков и миорелаксантов [12]. Это затрудняет выхаживание новорожденных в послеоперационном периоде. У новорожденных в состоянии гипотермии снижаются обменные процессы, а соответственно, объем инфузионной терапии тоже требует как минимум коррекции, поскольку гипергидратация неумолимо приведет к ухудшению прогнозов [17,26]. Поэтому одна из основных задач в современной анестезиологии при работе с детьми неонатального периода – создание термонейтральной среды во время операции. Термонейтральная окружающая среда – это окружающая температура, при которой потребление кислорода и расход энергии являются минимальными для поддержания жизненной активности.

Установлено, что в тканях ядра поддерживается тепловой гомеостазис, при изменении температуры среды в пределах термонейтральной зоны, за счет механизма изменения размеров ядра и оболочки, а не за счет изменения энергоемких процессов теплопродукции и теплоотдачи. Это постоянство температуры ядра подтверждается установлением фрактальных процессов теплообмена, зависящих от фазы адаптационного процесса [13]. Этим обусловлена необходимость мониторирования одновременно температуры ядра (термометрия прямой кишки) и периферической температуры (термометрия в подмышечной впадине).

Основные механизмы потери тепла новорожденным во время операции [9]:

– *Конвекция* – потеря тепла за счет разницы между температурой тела и температурой воздуха соответственно интенсивности движения частиц воздуха (до 30% потерь).

– *Кондукция* – потеря тепла при непосредственном контакте с предметами, окружающими ребенка, пропорциональна разнице средних температур контактирующих тел, площади контактирующих поверхностей, времени теплового контакта и теплопроводности контактирующих физических объектов.

– *Испарение* – потери тепла с испаряющейся влагой с кожи, слизистых, содержимого брюшной полости во время операции, эпителия трахеи при ИВЛ (только в норме составляет до 25%).

В связи с этим в профильных учреждениях разработаны и широко используются методики для создания термонейтральной окружающей

среды, как в палате, так и непосредственно в операционной. На сегодняшний день есть много способов достичь необходимого результата: это и отдельная вентиляция в операционной, увлажнение воздуха на территории проведения вмешательства, всевозможные грелки и подогреватели, источники лучистого тепла, подогреватели инфузионных сред. В специализированных клиниках оперативные вмешательства проводят непосредственно в палате, где лежит новорожденный, или специальном месте (в реанимационном зале), территориально находящемся внутри отделения, чтобы исключить транспортировку больного вне кувеза.

Однако, не во всех операционных созданы идеальные температурные условия.

Неу, (1975) приводит следующие данные (табл. 1) [17]:

Таблица 1

Средняя температура, необходимая для обеспечения термонейтральности окружающей среды для здорового голого младенца

Вес при рождении (кг)	Эффективная температура окружающей среды			
	35°*C*	34°*C*	33°*C*	32°*C*
1.0	В течение 10 дней	После 10 дней	После 3 недель	После 5 недель
1.5	-	В течение 10 дней	После 10 дней	После 4 недель
2.0	-	В течение 2 дней	После 2 дней	После 3 недель
> 2.5	-	-	В течение 2 дней	После 2 дней

Создание подобных условий в операционной, на базе многопрофильного хирургического отделения детской больницы достаточно сложно. Экономически нецелесообразно при выполнении не более 10-12 подобных специфических операций в год. Вопрос о том, как проводить жизненно необходимые операции, в подобных условиях по-прежнему не решен.

Цель исследования – разработать термосберегающую методику выполнения оперативных вмешательств у новорожденных с целью снижения послеоперационной летальности.

Материалы и методы исследования. Проводилось проспективное рандомизированное исследование с 2010-2016 гг, в которое включено 25 прооперированных новорожденных в ГУЗ «ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина», где с 2013 года внедрена термосберегающая методика выполнения оперативных вмешательств у новорожденных.

Описание методики: Новорожденный оперируется в стандартной операционной детского хирургического отделения непосредственно в кувезе, в котором и транспортируется в операционную. Особенность эксплуатируемой нами модели заключается в том, что помимо подогреваемого ложе (матрасика), кувез может трансформироваться за секунды в открытое реанимационное место с источником лучистого тепла. Кроме того, предварительно конечности ребенка оборачиваются стерильным полиэтиленом. После окончания операции кувез обратно трансформируется в закрытый, далее новорожденный в кувезе доставляется в отделение реанимации. Непосредственно вместе с ребенком перемещается его аппарат ИВЛ, который снабжен увлажнителем и подогревателем воздушной смеси соответственно.

Новорожденные были поделены на две группы. *В первую группу* вошло 12 новорожденных прооперированных в промежутке с 2010 по 2013 год до внедрения методики, и *во вторую группу* – после внедрения методики, (2014 – 2016 гг.), –13 новорожденных. Всем проводился комбинированный эндотрахеальный наркоз с учетом основной патологии, тяжести хирургического вмешательства, индивидуальных особенностей новорожденных, адекватное послеоперационное обезболивание, периоперационный охранительный режим с современными принципами снижения стресса у новорожденных [4,5].

Периоперационно всем пациентам выполнялся мониторинг согласно Гарвардскому протоколу мониторинга [8]. Оценивали показатели *сердечно-сосудистой системы* (ССС) – неинвазивным методом (монитор Тритон МПР-6), АД, ЧСС, ЭКГ в трех отведениях, термометрия в подмышечной впадине, ректально; лабораторно определялась сатурация капиллярной крови SaO_2, кислотно-щелочное состояние; рассчитывался показатель послеоперационной летальности новорожденных.

Характеристика исследуемых групп:

I группа – прооперированные в промежутке с 2010 по 2013 год (12 новорожденных).

Вес от 900 до 2800 г.

Возраст от 7 суток до 1 мес.

Умерло в послеоперационном периоде – 10 (летальность – 83%).

II группа – 2014 – 2016 гг.(13 новорожденных).

Вес от 900 до 3100 г.

Возраст от 7 суток до 1 мес.

Умерло в послеоперационном периоде –5 (летальность – 38,5%).

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ исследуемых показателей до и после операции (табл. 2):

Таблица 2

Оценка мониторируемых показателей новорожденных до и после операции

	I группа			II группа		
	До операции	После операции	*p*	До операции	После операции	*p*
ЧСС	137,3±13,3	146,8±12,1	*p*<0,05	139,4±13,8	141,6±7,7	*p*<0,05
АДС	70,6±16,1	64,0±7,2		66,4±13,2	72,8±7,5	
АДД	34,4±7,5	31,3±4,6		34,3±6,4	40,8±3,3	
Sa	95,5±2,5	95,5±1,5		95,6±2,2	96,3±1,5	
pH	7,3±0,1	7,26±0,1	*p*<0,01	7,4±0,1	7,37±0,1	
T периферии	36,8±0,2	35,53±0,79	*p*<0,01	36,8±0,3	35,97±0,42	
T прямой кишки	-	-		37,6±0,4	36,73±0,46	*p*<0,01

В первой группе после операции отмечено статистически достоверное развитие ацидоза. После операции достоверно снижалась периферическая температура, незначительно снижалось артериальное давление, и развивался ацидоз.

Во *второй группе* при снижении периферической температуры, температура ядра статистически не изменялась, как и не развивался ацидоз. Показатели сердечно-сосудистой системы у этой группы больных не менялись.

Заключение. Внедрение в практику многопрофильного отделения детской хирургии методики операции и транспортировки новорожденного в режиме одного кувеза, позволили обеспечить более термокомфортные условия проведения полостных хирургических операций, проводить более тщательно периоперационый мониторинг температуры, что явилось одним из основных факторов, снизивших послеоперационную летальность у больных этого профиля. Предложенная методика применима в условиях многопрофильной больницы, проста в исполнении и не требует затрат дополнительных сил и средств.

Литература

1.Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. СПб.: Коста, 2006. 432 с.

2. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Индукция апоптоза лимфоцитов периферической крови человека комнатной температурой in vitro // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 4. С. 159.

3. Иванов Д.О. Нарушения теплового баланса у новорожденных детей. СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. С. 44.

4. Киреев С.С. Боль и стресс у новорожденных // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 4. С. 328–342.

References

Vorontsov IM, Shapovalov VV, Sherstyuk YuM. Zdorov'e. Sozdanie i primenenie avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchey diagnostiki narusheniy zdorov'ya [Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening of health disorders]. SPb.: Kosta; 2006. Russian.

Gerasimov IG, Ignatov DYu, Khadartsev AA, Yashin AA. Induktsiya apoptoza limfotsitov perifericheskoy krovi cheloveka komnatnoy temperaturoy in vitro [Induction of apoptosis of human peripheral blood lymphocytes at room temperature in vitro]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(4):159. Russian.

Ivanov DO. Narusheniya teplovogo balansa u novorozhdennykh detey [Infringements of a thermal balance at newborn children]. SPb.: Izd-vo N-L; 2012. Russian.

Kireev SS. Bol' i stress u novorozhdennykh [Pain and stress in newborns]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(4):328-42. Russian.

5. Киреев С.С., Матвиенкова Л.В. Предоперационный период у новорожденных (литературный обзор). // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-222. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4623.pdf (дата обращения: 25.01.2017).

6. Киреев С.С., Ващенко О.Н. Искусственная вентиляция легких у новорожденных // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2007. №11(1/1). С. 96–98.

7. Киреев С.С. Психология и профессиональная мотивация врача – неонатолога // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014. Т. IV, № 3 (13). С. 164–165.

8. Киров Г.Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии // Интенсивная терапия. 2005. N3. URL: http://icjcorp.ru/2005-03-10.html (дата обращения: 25.01.2017).

9. Красовская Т.В., Кобзева Т.Н. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных. М.: Мокеев, 2001. 68 с.

10. Курзина Е.А., Иванов Д.О. Особенности лейкоцитарной формулы крови новорожденных в период адаптации // Материалы второго российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». Москва, 2003. С. 184–185.

11. Мельникова Н.И. Причины тяжести состояния новорожденных детей с пороками развития в ОРИТ // Анестезиология и реаниматология. 2007. №1. С. 33–39.

12. Курц А. Мониторинг терморегуляции и его стратегия // Актуальные проблемы анестезиологиии реаниматологии. Освежающий курс лекций. пер. с англ.; под ред. Э.В. Недашковского. Архангельск, 2005. Вып. 10. С. 18–27.

13. Лучаков Ю.И., Шабанов П.Д., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А. Влияние соотношения размеров ядра и оболочки на тепловой гомеостазис некоторых животных // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-20. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4785.pdf (дата обращения: 30.04.2014). DOI: 10.12737/3862

14. Лебедева О.В. Оптимизация диагностики, прогнозирования и профилактики перинатальных

Kireev SS, Matvienkova LV. Predoperatsionnyy period u novorozhdennykh (literaturnyy obzor) [Preoperative period in newborns (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Jan 25];1:[about 11 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/ E2013-1/4623.pdf.

Kireev SS, Vashchenko ON. Iskusstvennaya ventilyatsiya legkikh u novorozhdennykh [Artificial ventilation in neonates]. Visnik Vinnits'kogo natsional'nogo medichnogo universitetu. 2007;11(1/1):96-8.

Kireev SS. Psikhologiya i professional'naya motivatsiya vracha – neonatologa [Psychology and professional motivation of a neonatologist]. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal'na meditsina. 2014;IV(3(13)):164-5.

Kirov GYu. Sovremennye aspekty monitoringa gemodinamiki v otdelenii anesteziologii i in-tensivnoy terapii [Modern aspects of monitoring hemodynamics in the department of anesthesiology and intensive care]. Intensivnaya terapiya [internet]. 2005[cited 2017 Jan 25];3. Russian. Available from: http://icjcorp.ru/2005-03-10.html

Krasovskaya TV, Kobzeva TN. Diagnostika i intensivnaya terapiya v khirurgii novorozhdennykh [Diagnosis and intensive care in neonatal surgery]. Moscow: Mokeev; 2001. Russian.

Kurzina EA, Ivanov DO. Osobennosti leykotsitarnoy formuly krovi novorozhdennykh v period adaptatsii [Features of the leukocyte formula of the blood of newborns in the period of adaptation]. Materialy vtorogo rossiyskogo kongressa «Pediatricheskaya anesteziologiya i intensivnaya terapiya». Moscow; 2003. Russian.

Mel'nikova NI. Prichiny tyazhesti sostoyaniya novorozhdennykh detey s porokami razvitiya v ORIT [Causes of severity of the condition of newborn children with developmental defects in the ICU]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2007;1:33-9. Russian.

Kurts A. Monitoring termoregulyatsii i ego strategiya. Aktual'nye problemy anesteziologiii reanimatologii [Monitoring thermoregulation and its strategy. Actual problems of anesthesiology and reanimation]. Osvezhayushchiy kurs lektsiy. per. s angl.; pod red. E.V. Nedashkovskogo. Arkhangel'sk; 2005. Vyp. 10. Russian.

Luchakov YuI, Shabanov PD, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA. Vliyanie sootnosheniya razmerov yadra i obolochki na teplovoy gomeostazis nekotorykh zhivotnykh [Influence of the ratio of the size of the core and the shell on the thermal homeostasis of some animals]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited Apr 30];1[about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4785.pdf. DOI: 10.12737/3862

Lebedeva OV. Optimizatsiya diagnostiki, prognozirovaniya i profilaktiki perinatal'nykh oslozhneniy u

осложнений у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: дис. ... к.м.н. Астрахань, 2015.

15. Подвысоцкий В.В. Основы общей и экспериментальной патологии. 4-е издание. СПб.: Издание К. Л. Риккера, 1905. С. 817–854.

16. Сурков Д.Н. Целевой температурный менеджмент с заданным профилем в интенсивной терапии тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии // Детская медицина Северо-Запада. 2011. Т. 1, № 3. С. 13–18.

17. Терморегуляция [Электронный ресурс] // CRITICAL Сайт медицины критических состояний. Школа интенсивной терапии новорожденных ред. Е. М. Шифман URL: http://www.critical.ru/NeonatalSchool/theory /thermoregul.html (дата обращения: 25.01.2017).

18. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 1. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. С. 638.

19. Хромушин В.А., Паньшина М.В., Даильнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Построение экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики на примере гестозов.// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 1-1. URL: http://vnmt.ru/Bulletin/E2013-1/4171.pdf (дата обращения: 03.01.2013).

20. Хромушин В.А., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Возможности дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 95–96.

21. III Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», 9–11 февраля 2017 года // StatusPraesens URL: http://praesens.ru/o-meropriyatii-perinatalnaya-meditsina. (дата обращения: 25.01.2017).

22. Biggar W., Barker C., Bohn D., Kent G. Partial recovery of neutrophil functions during prolonged hypothermia in pigs // J Appl Physiol. 1986, Vol. 60, P. 1186–1189.

23. Christopher C., Young M.D., Robert N., Sladen M.D. MRCP (UK) FRCP (c) Clinical monitoring // International Anesthesiology Clinic. 1996. № 3, V. 34.

detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Optimization of diagnosis, prognosis and prevention of perinatal complications in children with very low and extremely low birth weight] [dissertation]. Astrakhan' (Astrakhan' region);2015. Russian.

Podvysotskiy VV. Osnovy obshchey i eksperimental'noy patologii [Fundamentals of general and experimental pathology]. 4-e izdanie. SPb.: Izdanie K. L. Rikkera; 1905. Russian.

Surkov DN. Tselevoy temperaturnyy menedzhment s zadannym profilem v intensivnoy terapii tyazheloy neonatal'noy gipoksicheski-ishemicheskoy entsefalopatii [Target temperature management with a specified profile in intensive therapy of severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2011;1(3):13-8. Russian.

Termoregulyatsiya [Elektronnyy resurs] // CRITICAL Sayt meditsiny kriticheskikh sostoyaniy. Shkola intensivnoy terapii novorozhdennykh red. E. M. Shifman URL: http://www.critical.ru/NeonatalSchool/theory/thermoregul.html (data obrashcheniya: 25.01.2017). Russian.

Shabalov NP. Neonatologiya [Neonatology]. T. 1. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Russian.

Khromushin VA, Pan'shina MV, Dail'nev VI, Kitanina KYu, Khromushin OV. Postroenie ekspertnoy sistemy na osnove algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki na primere gestozov [Makingup an expert system on the basisof algebraic model of constructive logics on example gestosys]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [intenet]. 2013[cited 2013 Jan 03];1[about 10 p.]. Russian. Available from: http://vnmt.ru/Bulletin/E2013-1/4171.pdf.

Khromushin BA, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Vozmozhnosti dopolnitel'nogo povysheniya dostovernosti dannykh po smertnosti naseleniya [Possibilities to further increase the reliability of mortality data]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):95-6. Russian.

III Obshcherossiyskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Perinatal'naya meditsina: ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu», 9–11 fevralya 2017 goda [21. III All-Russian conference with international participation "Perinatal medicine: from pregravid preparation to healthy motherhood and childhood", February 9-11, 2017 // StatusPraesens URL: http://praesens.ru/o-meropriyatii-perinatalnaya-meditsina. (Date of circulation: 25/01/2017).]. Russian.

Biggar W, Barker C, Bohn D, Kent G. Partial recovery of neutrophil functions during prolonged hypothermia in pigs // J Appl Physiol. 1986, Vol. 60, P. 1186-9.

Christopher C, Young MD, Robert N, Sladen MD. MRCP (UK) FRCP (c) Clinical monitoring. International Anesthesiology Clinic. 1996;3:34.

24. Henderson W.R., Dhingra V.K., Chittock D.R., Fenwick J.C., Ronco J.J. Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematicreviewandmeta-analysis // IntensiveCareMed. 2003. Vol. 29, Supl.10. P. 1637–1644.

25. Mathur N.B., Krishnamurthy S., Mishra T.K. Evaluation of WHO classification of hypothermia in sick extramural neonates as predictor of fatality // J. Trop. Pediatr. 2005. Vol. 51. P. 341–345.

26. Navarini-Meury S., Schneider J., Bűhrer C. Sclеremaneonatorum after therapeutic wholebody hypothermia // Archives of Disease in Childhood. 2007. Vol. 92. P. 307.

27. Meng-xia L.I., Ge S., Henning N. Change in the body temperature of healthy term infant over the first 72 hours of life // Journal of Zhejiang University Science. 2004. Vol. 5, N 4. P. 486–493.

28. Takayama J.I., Teng W., Uyemoto J., Newman T.B., Pantell R.H. Body temperature of newborns: What is normal? // Clinical Pediatrics. 2000. Vol. 41, N. 6. P. 405–414.

Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ. Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematicreviewandmeta-analysis. IntensiveCareMed. 2003;29(10):1637-44.

Mathur NB, Krishnamurthy S, Mishra TK. Evaluation of WHO classification of hypothermia in sick extramural neonates as predictor of fatality. J. Trop. Pediatr. 2005;51:341-5.

Navarini-Meury S, Schneider J, Bűhrer C. Sclеremaneonatorum after therapeutic wholebody hypothermia. Archives of Disease in Childhood. 2007;92:307.

Meng-xia LI, Ge S, Henning N. Change in the body temperature of healthy term infant over the first 72 hours of life. Journal of Zhejiang University Science. 2004;5(4):486-93.

Takayama JI, Teng W, Uyemoto J, Newman TB, Pantell RH. Body temperature of newborns: What is normal? Clinical Pediatrics. 2000;41(6):405-14.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 124–129

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 124–129

УДК: 612.018 DOI: 12737/25259

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ КЛАССИЧЕСКОЙ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ ПРИ ДОРСОПАТИЯХ

Т.Е. СОКОЛОВА, Л.Г. АГАСАРОВ

Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, ФГБУ Российский научный центр «Медицинская реабилитация и курортология» Минздрава России, Новый Арбат ул., 32, Москва, 121099, Россия

Аннотация. В рамках научной специальности «восстановительная медицина», помимо задачи превентивного сохранения здоровья, выделяется проблема оптимизации лечения пациентов с хроническими заболеваниями. В соответствии с этим мы последовательно развиваем тему применения преимущественно современных технологий рефлексотерапии - фармакопунктуры, спектральной фототерапии, низкоинтенсивной частотно-волновой стимуляции и др. С другой стороны, возросший в России интерес к традиционной китайской медицине (вплоть до введения вузовской магистратуры) определяет возврат внимания к классическим способам иглотерапии. Настоящее исследование направлено на развитие этого вопроса путем сравнения двух топографически разнящихся техник – общей (корпоральной) и зональной, микропунктурной. При этом «моделью» исследования была выбрана дорсопатия на пояснично-крестцовом уровне, медико-социальная и экономическая значимость которой прогредиентно возрастает.

Под наблюдением находилось 120 пациентов в возрасте от 28 до 55 лет, госпитализированных в неврологический стационар по поводу затяжного и терапевтически устойчивого течения вертеброгенного процесса. При обследовании данного контингента в динамике выполняли неврологический, психологический и электрофизиологический анализ, включая регистрацию сомато-сенсорных вызванных потенциалов, термо- и реовазографию.

В клинической фазе посредством рандомизации было выделено 3 группы больных, базовой для которых являлась стандартная медикаментозно-ортопедическая терапия. Помимо этого, в двух первых, основных группах проводили иглотерапию: в 1-ой – общую, стимулируя пункты всей поверхности тела, во 2-ой – зональную, с избирательным выбором точек кистей и стоп. В 3-ей, контрольной группе лечение ограничивалось отмеченным стандартным пособием.

В результате, на уровне достоверности, установлено терапевтическое преимущество подходов, применяемых в основных группах, в сравнении с базовым комплексом. Однако внутри этих групп прослеживаются различия в динамике ряда ключевых показателей. В частности, микропунктура обеспечивала достижение отчетливого аналгетического эффекта в среднем на 3-ей процедуре, тогда как корпоральная техника – на 5-ой. При небольшом разбросе приведенных цифр необходимо учитывать, что воздействие проводили через день, т.е., в реалиях речь идет о 6-ом и 10-ом дне терапии. С другой стороны, к моменту завершения лечения уровень болевых ощущений у пациентов обеих групп выравнивался, колеблясь в пределах 10-15%. При этом изменения объективных параметров соответствовали сдвигам клинических характеристик, с известным приоритетом корпоральной иглотерапии.

Анализ устойчивости результатов, проведенный через полгода по окончанию терапии, отразил определенное преимущество корпорального метода над микропунктурой. Так, обострения дорсопатии в данных группах наблюдались в 23 и 27% случаев соответственно, тогда как в группе контроля рецидивы достигали 33%.

Целесообразность использования обеих техник рефлексотерапии при дорсопатиях подтверждена многочисленными исследованиями, однако в работе впервые, в сравнительном аспекте, отмечено аналгетическое преимущество микропунктуры в начальной фазе терапии. Этот факт, как и приоритет корпорального способа в обеспечении долговременного эффекта, свидетельствует в пользу последовательной смены указанных технологий в течение одного лечебного курса.

Ключевые слова: рефлексотерапия, корпоральная иглотерапия, микропунктура кистей и стоп, дорсопатии, психологическое тестирование, сомато-сенсорные вызванные потенциалы, термография, реовазография.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE APPLICATION OF METHODS OF CLASSICAL REFLEXOTHERAPY FOR DORSOPATHIES

T.E. SOKOLOVA, L.G. AGASAROV

Professional Association of Reflexotherapists, FGBI Russian Research Center "Medical Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novy Arbat St., 32, Moscow, 121099, Russia

Abstract. In the scientific specialty "rehabilitation medicine", there are the tasks of preventive health preservation and the problem of optimizing the treatment of patients with chronic diseases. In accordance with this fact, the authors consistently develop the issues of applying predominantly modern technologies of reflexology, including pharmacopuncture, spectral phototherapy, low-intensity frequency-wave stimulation, etc. However, the increased interest in Russia in traditional Chinese medicine (up to the introduction of the master's degree in this specialty in the university) determines the return of attention to the classical methods of acupuncture. The present study is aimed at developing this issue by comparing two topographically different techniques - general (corporal) and zonal (micropuncture). At the same time, dorsopathy at the lumbosacral level was chosen as the "model" of the study, the medico-social and economic importance of which is progressively increasing.

There were 120 patients aged 28-55 years who were hospitalized in the neurological hospital for a protracted and therapeutically stable course of the vertebrogenic process. During the examination of this contingent in the dynamics, the following studies were performed: neurological, psychological and electrophysiological analysis, including the registration of somato-sensory evoked potentials, thermo- and rheovasography.

In the clinical phase, 3 groups of patients were isolated by randomization. The basis for them was standard medication and orthopedic therapy. In addition, in the first two groups (main groups), acupuncture was carried out: in the 1st group - general, stimulating the points of the entire surface of the body, and in the 2nd - zonal with selective selection of the points of the hands and feet. In the 3 (control) group, the treatment was limited to the standard treatment.

As a result, at the level of reliability, the therapeutic advantage of the approaches used in the main groups was found, in comparison with the basic complex. However, within these groups, there are differences in the dynamics of a number of main indicators in particular micro-puncture ensured the achievement of a clear analgesic effect on average in the third procedure, whereas the corporal technique had an effect on the 5th procedure. With a small spread of these figures, it is necessary to take into account that the effect was carried out every other day, i.e., in realities there were the 6th and 10th days of therapy. However, by the end of the treatment, the level of pain in patients of both groups was leveled, fluctuating within 10-15%. At the same time, changes in objective parameters corresponded to shifts in clinical characteristics with a known priority of corporal acupuncture.

The analysis of the stability of the results, conducted six months after the end of therapy, reflected a certain advantage of the corporal method over the micro-puncture. Thus, exacerbations of dorsopathy in these groups were observed in 23 and 27% of cases, respectively, whereas in the control group relapses reached 33%.

The expediency of using both techniques of reflexology with dorsopathies is confirmed by numerous studies. However, in this work for the first time, in a comparative aspect, the analgesic advantage of micropuncture in the initial phase of therapy was noted. This fact and the priority of the corporal method in providing a long-term effect testify to the successive replacement of these technologies during one treatment course.

Key words: reflexotherapy, corporal acupuncture, micropuncture of hands and feet, dorsopathy, psychological testing, somato-sensory evoked potentials, thermography, rheovasography.

Введение. В рамках научной специальности «восстановительная медицина», помимо задачи превентивного сохранения здоровья, выделяется проблема оптимизации лечения пациентов с хроническими заболеваниями [1]. В соответствии с этим мы последовательно развиваем тему применения преимущественно современных технологий рефлексотерапии – фармакопунктуры, спектральной фототерапии, низкоинтенсивной магнитной стимуляции и др. [2-4]. С другой стороны, возросший в России интерес к традиционной китайской медицине (вплоть до введения вузовской магистратуры) определяет возврат внимания к классическим способам иглотерапии. Настоящее исследование направлено на развитие этого вопроса путем сравнения двух топографически разнящихся техник – общей (корпоральной) и микропунктурной, с воздействием на зоны кистей и стоп. При этом «моделью» исследования была выбрана дорсопатия на пояснично-крестцовом уровне, медико-социальная и экономическая значимость которой прогредиентно возрастает [1,6,7].

Контингент, методы обследования и лечения. Под наблюдением находились 120 пациентов (58 женщин и 62 мужчины) в возрасте от 28 до 55 лет, поступивших в стационар по поводу затянувшегося обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне. Предыдущее длительное амбулаторное лечение данных больных было недостаточно эффективным, что обусловило необходимость их госпитализации.

Материалы и методы исследования. Проводимое больным клинико-неврологическое обследование [6] включало способ условной объективизации уровня боли с применением *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ) [8]. Оценку психического статуса этих лиц дополняли психологическим тестированием, используя анкетированные тесты «*многостороннего исследования личности*» (ВАШ) и *«самочувствия-активности-настроения»* (САН).

Из электрофизиологических методов выполняли регистрацию *соматосенсорных вызванных потенциалов* (ССВП) в ответ на стимуляцию *n. tibialis posterior* (аппарат «Нейрон-Спект-4/ВПМ»), анализируя длительность межпиковых интервалов и асимметрию показателей радикулярного (*P*19), спинального (*N*21) и церебрального (*P*40) уровня [7]. Термографические характеристики заинтересованных областей конкретизировали с помощью прибора «*AGA*-782» фирмы «*AGEMA*». Уровень пульсового кровенаполнения нижних конечностей оценивали посредством тетраполярной реовазографии (аппарат «Биосет-6001»), фиксируя качественные и количественные показатели. Среди последних оценивали *реографический* (РИ) и *дикротический* (ДИ) индексы, а также время подъема *пульсовой волны* (ВП).

Пациенты были разделены, путем рандомизации, на три лечебные группы (две основные и одну контрольную), каждая из которых включала 40 лиц. Всем больным в качестве базового назначали медикаментозное воздействие, дополненное массажем, вытяжением (по показаниям), лечебной физкультурой и приемами постизометрической релаксации. Помимо этого, в двух основных группах проводили иглотерапию: в 1-ой – корпоральную, стимулируя пункты всей поверхности тела, во 2-ой – микропунктуру, с выбором точек кистей и стоп. Оба способа выполняли по известным правилам, используя стальные иглы определенного размера. Методически в случае корпорального воздействия выбирали 6-8 локусов, преимущественно меридиана мочевого пузыря [1], а при микропунктуре – болезненные точки кистей и стоп, соответствующие заинтересованной области позвоночника [5]. В 3-ей, контрольной группе лечение ограничивалось отмеченным стандартным пособием.

Лечебный курс, независимо от техник иглоукалывания, состоял из 10 процедур, выполняемых через день. В плане оценки результативности лечения выделяли значительное улучшение – положительную динамику субъективных и объективных показателей, улучшение – благоприятные сдвиги только субъективных характеристик, а также отсутствие эффекта и ухудшение. По истечению полугода от завершения лечения проводили катамнестический анализ, с уточнением устойчивости достигнутых результатов. Результаты исследований подвергали статистической обработке с применением параметрических и непараметрических методов исследования в рамках программы *Statistica for Windows v.* 7.

Результаты и их обсуждение. Клинический диагноз дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне был верифицирован рентгенологически – характерными дегенеративно-дистрофическими изменениями тканей позво-

ночника, а также, в ряде наблюдений, томографически – визуализацией протрузий межпозвонковых дисков на нижне-поясничном уровне. В ходе уточнения характеристик вертеброгенного процесса рефлекторные проявления выявлены в 64, радикулярные – в 56 наблюдениях. У большинства (74%) этих больных установлено, по характерным признакам, превалирование вазо-рефлекторных реакций. При этом средняя интенсивность боли, одной из ведущих жалоб, составила согласно шкале ВАШ 6,7±0,4 балла.

В ходе психологического обследования у 72% пациентов выявлены устойчивые изменения, преимущественно в виде астено-невротического комплекса, приобретающего в части наблюдений ипохондрическую окраску. Подтверждением подобного типа реагирования послужили результаты МИЛ, усредненный профиль которого отличался ведущим (p<0,05) пиком по I и менее выраженным – по VI-VIII шкалам, отражая сосредоточенность на соматических жалобах. Эти характеристики сочетались с падением показателей САН (ниже 40 единиц, p<0,05 по отношению к контролю).

В результате электрофизиологического анализа была установлена информативность сомато-сенсорных вызванных потенциалов в случае радикулопатий. Отмеченное удлинение (p<0,05) латентных периодов ответов на стороне боли, при их сохранности на «здоровой» конечности, обусловила асимметрию показателей в 2,1-2,3 мс. Эта картина свидетельствует в пользу замедления проводимости по дистальному отрезку (пик P19), а также задержку спинального (N21) и церебрального ответов (P40).

Температурные корреляты проявлялись зонами гипертермии в проекции пояснично-крестцового отдела позвоночника (Δt 1,35±0,16°C) и, напротив, гипотермии на периферии, преимущественно со стороны боли. Отмеченное при этом падение температуры в дистальном направлении (Δt 1,3±0,05°C) в случае нейро-сосудистых реакций косвенно подтверждало их спастический характер.

Эти данные согласовывались с реографически установленным ограничением пульсового кровенаполнения голеней и стоп, также преимущественно на стороне боли. В этих случаях прослеживалась отчетливое снижение кровенаполнения дистальных зон (с падением РИ до 0,04±0,005 Ом, достоверного по отношению к контролю) на фоне признаков спастического состояния артерий среднего и мелкого регистра.

Представленные данные, отразившие переплетение собственно неврологических, рефлекторно сосудистых и психопатологических проявлений обеспечили переход к решению основной задачи терапевтического характера. По завершению лечения в основных группах, т.е. с использованием иглотерапии, выявлены в целом сопоставимые положительные результаты. В частности, суммарно «значительное улучшение» и «улучшение» составило в этих группах 77,5 и 75%, соответственно, – против 62,5% группы контроля (табл. 1). Отмеченные при этом по одному случаю ухудшения в 1-ой и 3-ей группах, скорее всего, обусловлены протеканием заболевания.

Таблица 1

Сравнительная результативность лечебных подходов (в %)

Группы	Результат							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-ая	14	35	17	42,5	8	20	1	2,5
2-ая	12	30	18	45	10	25	-	-
3-ья	8	20	17	42,5	14	35	1	2,5
Критерий Пирсона χ^2	$\chi^2_{1,2}$=0,83 (p>0,05) $\chi^2_{1,3}$=13,4 (p<0,05) $\chi^2_{2,3}$=12,9 (p<0,05)							

Терапевтическое преимущество подходов, применяемых в основных группах, проявлялось в более выраженном (по сравнению с базовым комплексом) купировании симптоматики. Однако внутри самих основных групп прослеживались различия: микропунктура обеспечивала достижение отчетливого аналгетического эффекта в среднем на 3-ой процедуре, тогда как корпоральная техника – на 5-ой (табл. 2). При этом, с учетом проведения иглотерапии через день, реальные сдвиги в группах отмечались на 6 и 10 день лечения соответственно. Установленное аналгетическое преимущество микропунктуры в начальной фазе лечения объясняется особенностями ее выполнения, путем раздражения кислей и стоп – сосредоточения рефлексогенных зон.

Таблица 2

Динамика уровня боли в группах больных

Группы	Уровень (в баллах)			
	Исходный	3 процедура	5 процедура	10 процедура
1-ая	6.7±0,4	5,1±0,4	3,52±0,38	0,73±0,05*
2-ая	6,48±0,38	3,76±0,45*	3,02±0,28	0,71±0,04*
3-ья	6,64±0,52	6,0±0,4	4,2±0,1	1,8±0,06*

Примечание: * – достоверность (p<0,05) изменений показателя в сравнении с предшествующим

Однако к завершению цикла остаточный уровень болевых ощущений (в пределах 10-15%), как и выраженность других проявлений, у пациентов основных группах выравнивались. При этом более «податливыми» к лечебному воздействию оказались рефлекторные состояния: средние сроки достижения устойчивого интегративного эффекта в основных группах составили 5,8 процедуры у больных с рефлекторными и 7,9 – с корешковыми синдромами, превосходя (p<0,05) показатели контрольной группы.

Динамика объективных параметров соответствовала сдвигам клинических характеристик. Параллельно с редукцией болевых и других неврологических проявлений наблюдались благоприятные изменения в психическом статусе пациентов. Так, снижение напряженности, утомляемости и других проявлений отметило 59% больных основных групп – против 37,5% лиц группы контроля. В целом, усредненный профиль МИЛ больных с улучшением состояния характеризовался падением (p<0,05) ведущего пика по I шкале, с некоторой нормализацией позиций в правой части графика. Тест САН продемонстрировал равномерное повышение усредненных показателей.

Благоприятные изменения показателей электрофизиологического обследования также были отчетливее в основных группах. По результатам ССВП, отмечалось сокращение латентных периодов пиков со стороны боли и, соответственно, уменьшение асимметрии показателей. Ряд из них претерпевали достоверные изменения, с преимуществом в этом отношении корпорального воздействия (табл. 3). Напротив, в группе контроля сдвиги ответов были незначительны.

Таблица 3

Динамика показателей ССВП в сравниваемых группах

Группы		Параметры (мс)			
		*P*19	*N*21	*P*40	*P*19-*N*21
1-ая	до	22,1±1,4*	24,2±1,5*	42,2±2,9*	2,1±0,2
	после	20,7±1,1	22,0±1,6	41,2±2,9	1,3,±0,2
	p1	<0,05	<0,05	⩾0,05	<0,05
2-ая	до	21,9±1,5*	24,1±1,5*	42,1±2,9*	2,2±0,22
	после	21,1±1,2*	22,6±1,6*	41,0±3,1*	1,5±0,15
	p1	⩾0,05	⩾0,05	⩾0,05	<0,05
3-ья	до	22,1±1,6*	24,2±1,6*	42,0±3,0*	2,1±0,2
	после	21,9±1,2*	23,1±1,6	41,3±2,9*	2,2±0,2
	p1	⩾0,05	⩾0,05	⩾0,05	⩾0,05

Примечание: p1 – достоверность изменений в динамике: * – достоверность показателей в сравнении с контролем

Улучшение показателей термограмм в основных группах к моменту завершения терапии отмечено в 82,5% наблюдений, при достоверности (p<0,05) снижения термоасимметрии зон голеней, тогда как в контрольной группе – практически в два раза реже, в 45%. Количественные характеристики этого вида исследования приведены в табл. 4.

Таблица 4

Сопоставимые изменения термоасимметрии голеней больных (M±m)

Группы больных	Выраженность асимметрии (Δt°C)	
	Исходно	После лечения
1-ая	1,27±0,1	0,71±0,09*
2-ая	1,28±0,1	0,74±0,1*
3-ья	1,26±0,13	1,2±0,1

Примечание: * – достоверность (p<0,05) изменений

В ответ на применение обеих техник иглотерапии выявлено улучшение и реографических характеристик (РИ – достоверно) голеней и стоп, тогда как в группе контроля сохранение «сосудистых» жалоб ассоциировало с незначительными изменениями реограмм (табл. 5).

Таким образом, по завершению лечения установлено преимущество обоих вариантов иглотерапии над стандартным воздействием, что связано с характерным противоболевым, трофостимулирующим и сосудистым влиянием рефлексотерапии. При этом большая частота достоверных положительных сдвигов в случае

корпорального подхода объясняется его системным влиянием.

Таблица 5

Динамика показателей реовазограмм голеней больных (*M*±*m*)

Группы	Показатели					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	До	После	До	После	До	После
1-ая	0,046±0,005	0,062±0,005*	0,35±0,05	0,36±0,06	0,12±0,005	0,11±0,007
2-ая	0,045±0,006	0,061±0,006*	0,34±0,05	0,36±0,06	0,12±0,005	0,11±0,009
3-ья	0,045±0,007	0,049±0,007	0,34±0,06	0,37±0,08	0,12±0,008	0,12±0,009
Контроль	0,07±0,01		0,39±0,06		0,09±0,007	

Примечание: * – достоверность (p<0,05) изменений

Через полгода по окончанию терапии был проведен катамнестический анализ устойчивости достигнутых результатов, т.е., терапевтической надежности выбранных технологий. Выполненное на данном этапе исследование отразило определенное преимущество корпоральной рефлексотерапии над микропунктурой. В частности, обострения дорсопатии в данных группах наблюдались в 23,5 и 27,2% случаев соответственно, тогда как в группе контроля рецидивы отмечались чаще – в 33,3%. Также важно, что в 1-ой группе сохранялся (на уровне тенденции) более благоприятный уровень показателей психо-неврологического и электрофизиологического обследования.

Выводы. Согласно представленным данным, скорость формирования и устойчивость наблюдаемых положительных сдвигов связана с особенностями примененных технологий иглотерапии. Целесообразность использования этих способов при дорсопатиях подтверждена многочисленными исследованиями, однако нами впервые отмечено аналгетическое преимущество микропунктуры в острой фазе процесса. Этот факт, как и относительный приоритет корпорального способа в достижении устойчивого эффекта, свидетельствует в пользу последовательной смены указанных технологий в рамках одного лечебного курса.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях. Учебное пособие. 2-ое. изд. М., 2010. 95 с.

2. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.

3. Агасаров Л.Г., Кузьмина И.В. Оптимизация технологий рефлексотерапии при пояснично-крестцовых дорсопатиях // Традиционная медицина. 2015. №1. С. 31–34.

4. Макина С.К., Агасаров Л.Г., Готовский М.Ю. Оптимизация комплексной терапии больных с дорсопатией // Традиционная медицина. 2012. №3. С. 13–15.

5. Пак Чжэ Ву. Основы Су Джок терапии. М., 1999. 164 с.

6. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. М., 2005. 463 с.

7. Путилина Н.Е. Фармакопунктура как метод оптимального применения комплексного гомеопатического препарата Дискус композитум в восстановительной коррекции нейровертеброгенных синдромов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001. 21 с.

8. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with neuropathic pain scale / Jensen M.P., Dworkin R.H., Gammaitoni A.R. [et al.] // J Pain. 2005. N6. P. 98–106.

References

Agasarov LG. Tekhnologii vosstanovitel'nogo lecheniya pri dorsopatiyakh [Technologies of restorative treatment with dorsopathies]. Uchebnoe posobie. 2-oe. izd. Moscow; 2010. Russian.

Agasarov LG. Farmakopunktura [Pharmacopuncture]. Moscow; 2015. Russina.

Agasarov LG, Kuz'mina IV. Optimizatsiya tekhnologiy refleksoterapii pri poyasnichno-kresttsovykh dorsopatiyakh [Optimization of reflexology in lumbosacral dorsopathies]. Traditsionnaya meditsina. 2015;1:31-4. Russian.

Makina SK, Agasarov LG, Gotovskiy MYu. Optimizatsiya kompleksnoy terapii bol'nykh s dorsopatiey [Optimization of complex therapy of patients with dorsopathy]. Traditsionnaya meditsina. 2012;3:13-5. Russian.

Pak Chzhe By. Osnovy Su Dzhok terapii. Moscow; 1999. Russian.

Popelyanskiy YaYu. Bolezni perifericheskoy nervnoy sistemy [Diseases of the peripheral nervous system]. Moscow; 2005. Russian.

Putilina NE. Pharmacopuncture as a method of optimal application of the complex homeopathic preparation Diskus compositum in the regenerative correction of neurovertebrogenic syndromes [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2001. Russian.

Jensen MP, Dworkin RH, Gammaitoni AR, et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with neuropathic pain scale. J Pain. 2005;6:98-106.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 130–137
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 130–137

Раздел III

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

УДК: 617-089 DOI: 12737/25250

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

П.П. КУРЛАЕВ, А.С. ЖИРНОВА, Н.Н. ШЕВЛЮК, О.М. АБРАМЗОН, В.К. ЕСИПОВ, А.С. ЧИГИРЕНКО

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460000, Россия, тел.: (3532) 77-61-03, факс: (3532) 77-24-59, e-mail: orgma@esoo.ru

Аннотация. Обследовано и пролечено 72 пациентки с диагнозом: доброкачественное непальпируемое образование молочной железы. Обследуемые женщины были разделены на две сравниваемые группы: основную, где в предоперационном периоде использовали устройство для локализации новообразования в ткани железы, и сравниваемую, где производили классическую секторальную резекцию без предоперационной маркировки. Критериями сравнения явились: длина доступа, длительность операции, частота повторных оперативных вмешательств, характер послеоперационных осложнений, косметический эффект. Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез представляет собой совокупность элементов: пластина – направитель длиной 12 см, шириной 2 см, высотой 1 см, изготовленная из текстолита, в центре которой имеется порт с перпендикулярным пластине ходом. С одной стороны в одном сантиметре от последнего, а затем через каждые 0,5 см находятся 8 параллельных портов, высверленных и образующих с ним угол 27 градусов. С другой стороны, также находятся 8 портов, высверленных под углом 27 градусов к центральному порту, первый из которых находится на расстоянии 0,75 см от него, а последующие через каждые 0,5 см. Описанное устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез и методика его использования в сравнении с известными технологиями позволяет выполнить точную топическую локализацию опухоли молочной железы и удалить ее через минимальный доступ не прибегая к общему обезболиванию и повторным оперативным вмешательствам, уменьшая длительность длительность оперативного вмешательства, что ведет к сокращению осложнений, связанных с травматизацией окружающих опухоль тканей, кроме того, применение данной методики ведет к улучшению косметического эффекта.

Ключевые слова: молочная железа, локализатор, непальпируемый, опухоль, хирургическое лечение.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF BENING NONPALPABLE MAMMARY GLANDS

P.P. KURLAEV, A.S. ZHIRNOVA, N.N. SHEVLYUK, O.M. ABRAMZON, V.K. ESIPOV, A.S. CHIGIRENKO

Orenburg State Medical University, Sovietskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russia, Ph./fax 8(3532) 77-61-03/(3532) 77-24-59, e-mail: orgma@esoo.ru

Abstract. 72 patients with a diagnosis of benign non-palpable breast formation were examined and treated. These women were divided into two comparable groups. In the study group a device for localization of tumors in the gland tissue was used in the preoperative period. In the control group the classic sectoral resection without preoperative marking has been carried out. The comparison criteria were: length of access, duration of operation, the frequency of reoperation, the nature of postoperative complications, cos-

metic effect. The device for the localization of nonpalpable lesions of breast is a set of elements: plate - guide length 12 cm, 2 cm wide, 1 cm high, made of textolite, the center of which there is a port with a course perpendicular to the plate. On the one hand, at one centimeter from the latter, and then every 0,5 cm there are 8 parallel ports, drilled and forming with it an angle of 27 degrees. On the other hand, also there are 8 ports drilled at an angle of 27 degrees to the central port, the first of which is at a distance of 0,75 cm from it and, thereafter every 0,5 cm. The described device for localization of non-palpable breast lesions and methods for its use in comparison with known techniques allows to fine topical localized breast tumor and remove it through minimal access without the need for general anesthesia and repeated surgical interventions, reducing the length of the duration of surgery. This leads to a reduction in complications associated with traumatization of tissue surrounding the tumor. Applying this method leads to improved cosmetic effect.

Key words: breast, localizer, non - palpable tumor, surgery treatment.

В последние годы в России отмечается возрастающий интерес к проблеме заболеваний молочных желез. Это связано с неуклонным ростом патологии данной локализации, которая занимает лидирующее положение, как в структуре онкологической заболеваемости, так и по показателям смертности среди женского населения [2].

Более 82% выявляемых опухолей грудных желез являются доброкачественными [8]. Такие изменения наблюдается у 20-25% женщин в возрасте до 30 лет и у 60% – в возрасте старше 40 лет. Наибольший удельный вес среди доброкачественных очаговых образований приходится на узловые формы фиброзно-кистозной болезни.

Серьезной проблемой является озлокачествление доброкачественных процессов молочных желез. По некоторым данным при локализованных вариантах мастопатии с явлениями пролиферации, рак встречается в 30-40 раз чаще, чем при диффузных изменениях [3,4]. Малигнизация кист происходит в 1,4-12% наблюдений, фиброаденом – в 0,5-3,75% [1,6,7].

В 8,3±1,3% случаев опухоли молочных желез не удается пропальпировать, и они выявляются случайно при различных методах инструментальной диагностики. Непальпируемые новообразования молочных желез является группой гетерогенных заболеваний, различных по диагностическим, морфологическим и этиологическим признакам. Отсутствие клинических проявлений приводит к несвоевременному обращению к специалистам. Кроме того, если опухоль пальпаторно не определяется, возникают значительные трудности на этапах пред-, интра- и послеоперационной визуализации. Считаемая приоритетной секторальная резекция молочной железы в случае непальпируемого очага в железе, часто приводит к оставлению опухоли вне зоны оперативного действия, а также нежелательным косметическим дефектам. В связи с этим требуется повторное оперативное вмешательство, упускается время, в течение которого могут происходить морфологические формации новообразования, возникает недоверие пациентки к хирургу [5].

Существующие методы определения предоперационной топографии минимальных образований недостаточно точные и представляют собой сложные и дорогие устройства. В связи с этим проблема стереотаксической предоперационной маркировки непальпируемых опухолей остается весьма актуальной.

Данные обстоятельства легли в основу наших научных изысканий.

Цель исследования – оптимизация хирургического лечения доброкачественных непальпируемых образований молочных желез.

Материалы и методы исследования. Всего в исследование было включено 72 пациентки в возрасте от 18 до 80 лет с доброкачественными непальпируемыми опухолями молочных желез.

Обследуемые женщины были разделены на две сравниваемые группы: основную (32 больных), где в предоперационном периоде использовали устройство для локализации новообразования в ткани железы, и сравниваемую (40 пациентов), где хирургическое лечение производили классическим способом без предоперационной маркировки. Критериями сравнения явились: длина доступа, длительность операции, частота повторных оперативных вмешательств, характер послеоперационных осложнений, косметический эффект.

Для определения косметического эффекта оперативного лечения через 12 недель после операции пациенты заполняли специальные

анкеты по оценке удовлетворенности своим телом после операции (*Cosmesis and Body Image Questionnaire – BIQ*) и удовлетворенности послеоперационным рубцом (*Cosmetic score*) [9].

Критериями включения в исследование были: отсутствие клинических проявлений заболевания, наличие ультрасонографических и/или маммографических признаков доброкачественного новообразования молочной железы, отсутствие признаков рака, атипии и пролиферации новообразования по результатам цитологического исследовании. *Критериями исключения* из исследования явились: подозрение на злокачественный процесс по данным комплексного обследования, беременность, послеродовый период, лактация.

Для уточнения диагноза и определения показаний к оперативному лечению использовали «тройной подход»: клиническое обследование (анамнез, физикальный осмотр и пальпация), комплексное ультразвуковое исследование и маммография (у пациенток старше 38 лет), тонкоигольная аспирационная биопсия по общепринятой методике.

Осмотр осуществляли с 6-го по 10-й день менструального цикла, т.к. это время принято считать периодом «гормонального покоя» железы.

Женщинам основной группы выполняли предоперационную топографическую локализацию очага с использованием устройства для локализации непальпируемых образований молочных желез под ультразвуковой навигацией (положительное решение о выдаче патента на полезную модель № 2015147942). Обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью программы *Microsoft Excel* 2007 и пакета «*SPSS Statistics*».

Устройство для локализации непальпируемых образований молочных желез (рис.1) представляет собой совокупность элементов: пластина – направитель (8) длиной 12 см, шириной 2 см, высотой 1 см, изготовленная из текстолита (рис.2), в центре которой имеется порт с перпендикулярным пластине ходом (2). С одной стороны в одном сантиметре от последнего, а затем через каждые 0,5 см находятся 8 параллельных портов, высверленных и образующих с ним угол 27 градусов (3). С другой стороны, также находятся 8 портов, высверленных под углом 27 градусов к центральному порту, первый из которых находится на расстоянии 0,75 см от него, а последующие через каждые 0,5 см (4). Величина угла, под которым высверливались боковые порты выбрана с таким расчетом, чтобы расстояние от центрального порта до бокового составляло половину расстояния от верхней части пластины, где расположен вход в центральный порт, до центра опухоли. Для определения его величины был построен прямоугольный треугольник *ABC* с вершинами расположенными на местах вхождения в центральный и боковой порты и в центре опухоли. По теореме Пифагора тангенс угла *C* (5) равен отношению противолежащего катета *AB* к прилежащему катету *AC*. Заданное соотношение катетов равнялось 1/2, а тангенс угла, равный 1/2, по таблице Брадиса соответствует 27 градусам. Каждый из портов предназначен для введения поисковой иглы (6) на определенную глубину. Через боковые порты, расположенные на расстоянии 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 см вводится поисковая игла на глубину соответственно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 см с учетом толщины пластины, т.е. достигается опухоль, расположенная на глубине 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 см соответственно. Через порты, расположенные на расстоянии 0,75, 1,25, 1,75, 2,25, 2,75, 3,25, 3,75, 4,25 см соответственно достигается опухоль, расположенная от поверхности кожи на глубине 0,5, 1,5, 2,5, 3,5, 4,5, 5,5, 6,5, 7,5 см; вспомогательная поисковая игла представляет собой иглу из твердой нержавеющей стали диаметром от 0,30 до 0,60 мм, длиной 14-15 см, вводимую через боковые порты (рис. 3). Фиксирующий внутритканевой локализатор (7) представляет собой иглу из твердой нержавеющей стали диаметром 0,30 до 0,60 мм с концом (уменьшает травматизацию ткани), заточенным в виде «гарпуна», длиной 14-15 см, который устанавливают через центральный порт (рис. 4).

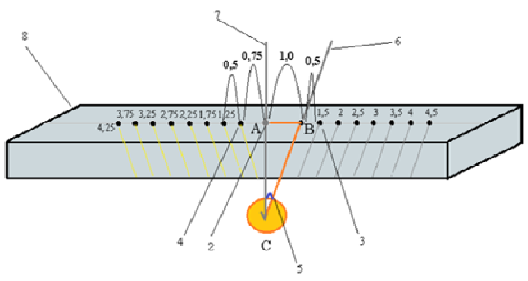

Рис. 1. Графическое изображение устройства для локализации непальпируемых образований молочных желез

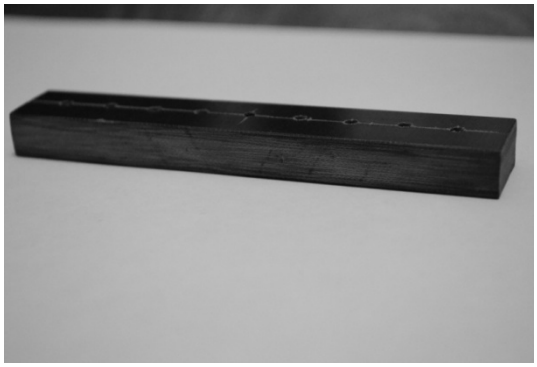

Рис. 2. Пластина – направитель (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

Рис. 3. Поисковая игла (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

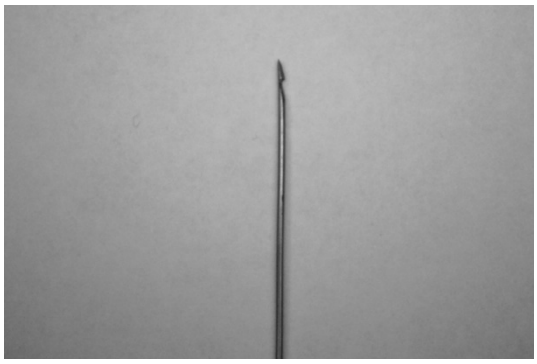

Рис. 4. Фиксирующий внутритканевой локализатор (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

Внутритканевую локализацию опухоли молочной железы производили следующим образом: под ультразвуковым контролем определяли квадрант с патологическим очагом. Обрабатывали кожу трехкратно спиртовым раствором хлоргексидина. Устанавливали пластину с перфорационными отверстиями параллельно ультразвуковому датчику с размещением центрального порта в проекции образования. Определяли глубину залегания опухоли, которая складывалась из расстояния от кожи до опухоли, определенным по данным ультразвукового исследования, толщины пластины (1 см) и 1/2 диаметра опухоли. Поисковую иглу вводили через один из боковых портов, расположенного от центрального порта на расстоянии равном 1/2 глубины расположения опухоли (рис. 5). Внедрением поисковой иглы осуществлялась предварительная фиксация новообразования. Если поисковая игла не попадала в образование, ее извлекали, несколько изменяли положение пластины-направителя, наклоняя ее в ту или иную сторону, и повторяли попытку первоначальной идентификации опухоли. Через центральный порт устанавливали внутритканевой локализатор, который неминуемо попадал в центр опухолевидного образования, окончательно его фиксируя (рис. 6). Пластину и поисковую иглу удаляли. Накладывали асептическую повязку и доставляли пациентку в операционную (рис. 7).

Рис. 5. Введение вспомогательной поисковой иглы под ультразвуковым контролем. Пациентка Р. (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

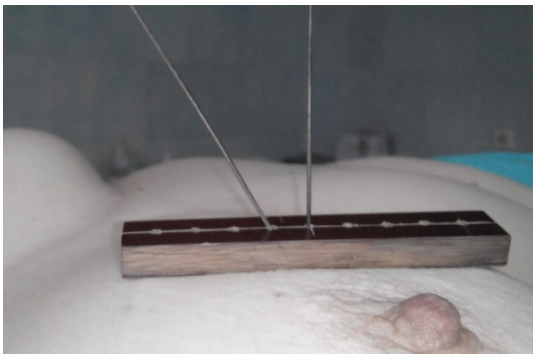

Рис. 6. Локализация непальпируемого образования молочной железы. Пациентка Р. (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

Рис. 7. Внутритканевой локализатор установлен в очаг молочной железы. Пациентка Р. (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

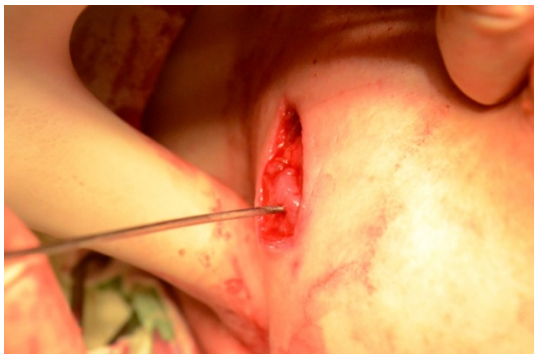

Рис. 8. Внутритканевой локализатор в образовании опухоли молочной железы Пациентка Р. (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

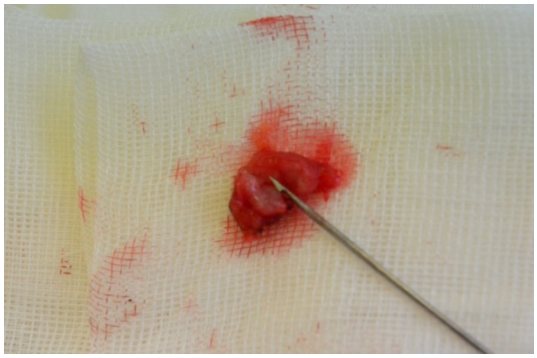

Рис. 9. Внутритканевой локализатор в центре молочной железы. Пациентка Р. (*AF-SNIKKOR* 18-55 *mm* 1:5,6*G*)

Под местной анестезией после трехкратной обработки операционного поля по локализатору выполняли разрез кожи, подкожной клетчатки, ткани железы до образования. Последний располагался в центре опухоли (рис. 8). Ее энуклеировали и удаляли вместе с локализатором (рис. 9). Всем женщинам без исключения выполнялось срочное гистологическое исследование удаленного образования. При отсутствии признаков злокачественности операцию заканчивали послойным ушиванием раны и наложением внутрикожного косметического шва атравматической иглой пролен 4/0.

Результаты и их обсуждение. Основными патологическими процессами в молочных железах при которых выполнялось оперативное вмешательство с использованием устройства для непальпируемых образований молочных желез были фиброаденомы.

В правой молочной железе непальпируемая опухоль располагалась у 42 человек (58%), в левой – у 26 (36%), у 4 (6%) пациенток отмечена двусторонняя локализация новообразования.

Распределение выявленных изменений по квадрантам молочной железы представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение непальпируемых образований по квадрантам молочной железы

Локализация	Количество	%
Верхне-наружный квадрант	34	45
Верхне-внутренний квадрант	10	13
Нижне-наружный квадрант	19	25
Нижне-внутренний квадрант	2	2,6
Субареолярное расположение	11	14,4

96% госпитализированных в клинику пациенток жалоб не предъявляли. Остальные указывали на болевой синдром в грудных железах. Патологический процесс был диагностирован в 77% случаев при прохождении ультразвукового исследования молочных желез, у 23% – при выполнении маммографии.

Ретроспективное изучение данных скринингового обследования молочных желез оказалось возможным у 21% пациенток; в остальных случаях больные не были обследованы ранее или имели данные трех-шестилетней давности. 5,5% пациентов в течение ряда лет, зная об имеющемся патологическом процессе, не соглашались на оперативное лечение. Средняя длительность существования диагностированного образования в молочной железе составила 2,5±1,5 месяцев. Тщательный пересмотр имеющихся протоколов обследования предыдущих лет показал наличие в 4,1% случаев образования, не описанного врачом функциональной диагностики, вероятно, ввиду его минимального размера или локализации в проекции тени ареолы. В 25% случаев не отмечалось увеличения опухоли; у 75% больных, по имею-

щимся данным, выявлен рост образования на 7,0±3,2 мм.

Минимальные и максимальные объемы непальпируемых образований и глубина залегания (по данным ультразвукового исследования) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристики непальпируемых образований по данным ультразвукового исследования

Показатель	Основная группа ($M±m$; n=32)	Группа сравнения ($M±m$; n=40)
Минимальный объем образования, см^3	0,5±0,1 см	0,7±0,3 см
Максимальный объем образования, см^3	2,4±0,6 см	3,4±1,2
Минимальная глубина залегания патологического очага, см	1,7±0,3 см	2,3±0,7
Максимальная глубина залегания патологического очага, см	4,9±1,7 см	3,8±1,1

У пациентов основной группы средняя длина доступа составила 2,5±0,8 см. В группе сравнения разрез был достоверно длиннее (7,1±1,3 см). Корреляционные взаимодействия длины доступа и объема образования определены в обеих группах. С увеличением размера опухоли и глубины ее залегания увеличивалась длина разреза. При проведении предоперационных расчётов ни в одном случае в основной группе не потребовалось удлинения доступа. В сравниваемой группе у 20% больных возникла необходимость удлинения разреза из-за технических трудностей, связанных с неточно локализованным образованием. При этом доступ увеличивали на 1,1±0,2 см.

Средняя продолжительность выполнения операции с использованием устройства для предоперационной локализации очага составила 22±11,3 минуты. Длительность оперативного вмешательства без предварительной маркировки составила 41±21,4 минуты. При этом выявлена корреляция между глубиной залегания очага и временем проведения вмешательства. Чем глубже располагалась опухоль, тем больше требовалось времени для ее удаления. Время самой быстрой операции в основной группе было 16 минут; наиболее продолжительная операция длилась 47 минут, что объясняется выраженными фиброзными изменениями тканей железы.

Интраоперационных осложнений не было ни в одной из групп.

В послеоперационном периоде встречались местные осложнения. Общесоматических осложнений связанных с декомпенсацией сопутствующей патологии не наблюдали.

Характер и частота местных послеоперационных раневых осложнений у больных обеих групп представлены в табл. 3.

Таблица 3

Местные послеоперационные осложнения

Вид осложнения	Основная группа ($M±m$; n=32)	Группа сравнения ($M±m$; n=40)
Гематома послеоперационной раны	-	1 (2,5%)
Серома послеоперационной раны	2 (6%)	8 (20%)
Нагноение послеоперационной раны	1 (3%)	2 (5%)
Инфильтрат послеоперационной раны	-	1 (2,5%)
Итого:	4 (9%)	12 (30%)

Из табл. 2 следует, что местные раневые послеоперационные осложнения в основной группе были отмечены у 4 женщин, в контрольной – у 12 (p<0,05). Значительное уменьшение частоты осложнений операций с использованием топической локализации очага в железе вероятно связано с уменьшением травматизации тканей железы при достижении и выделении опухоли.

При контрольном ультразвуковом исследовании в основной группе обеспечено 100% удаление непальпируемой опухоли. В группе сравнения у 4 (9,5%) пациенток при сонографическом контроле образование выявлено вновь, что потребовало повторного оперативного вмешательства.

В анкете по оценке удовлетворенностью своим телом максимально положительный результат можно было получить только при сумме баллов равной 8. Такой максимально положительный результат в основной группе был получен у 21 больного, что составило 65% всех опрошенных пациентов. При традиционном оперативном лечении 8 баллов набрали 17 пациентов, что составило 43% (p>0,05). Худший результат (17 баллов) был зафиксирован у 4 па-

циентов контрольной группы. Максимально отрицательным результатом в основной группе оказались 10 баллов, которые были установлены у 3 (10%) больных (p>0,05).

Максимально положительный результат удовлетворенностью своим телом в основной группе превысил результаты контрольной группы на 22%. Полученный результат можно считать положительным, поскольку только превышение полученных результатов на 20% и более является клинически значимым улучшением косметического эффекта [9].

Анкета по оценке удовлетворенностью послеоперационным рубцом *Cosmetic score* включала в себя 3 вопроса. Максимальный положительный результат оценки удовлетворенности послеоперационным рубцом – 24 балла – был зарегистрирован у 16 (55%) больных в основной группе, в то время как в группе сравнения результата в 24 балла получено не было. Результат в 23, 22, 20 баллов в основной группе был получен у 4 (12,5%), 8 (25%) и 2 (6, 3%) больных, соответственно. В группе сравнения подобных результатов также зарегистрировано не было.

При оценке по анкете *Cosmetic score* пациенты основной группы имеют максимально возможные положительные косметические результаты, что свидетельствует о значимом улучшении косметического результата предложенной методики оперативного лечения с использованием локализации очага.

Выводы. Таким образом, в настоящее время продолжается увеличение числа пациентов с доброкачественными непальпируемыми опухолями молочных желез. Эта патология твердо заняла одно из первых мест среди заболеваний, встречающихся в хирургических стационарах. Повышенное внимание к данной группе пациентов обусловлено прежде всего возможным озлокачествлением непальпируемого очага.

Хирургическое удаление новообразований, не определенных при пальпации, связано с трудностью их интраоперационной визуализации в паренхиме железы. Решение этой проблемы возможно с применением дорогостоящих навигационных систем для стереотаксической локализации. Нами разработано устройство и метод предоперационной локализации непальпируемых образований молочных желез. Его использование обладает рядом преимуществ: позволяет выполнить точную топическую локализацию опухоли молочной железы и удалить ее через минимальный доступ не прибегая к общему обезболиванию и повторным оперативным вмешательствам, уменьшая длительность оперативного вмешательства, что ведет к сокращению осложнений, связанных с травматизацией окружающих опухоль тканей. Кроме того, применение данной методики ведет к улучшению косметического эффекта.

Литература

1. Гусейнов А.З. Кистозные образования молочных желез // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 4 (4). С. 2–11.

2. Гусейнов А.З., Истомин Д.А. Заболевания молочной железы. Монография. Тула, 2011.

3. Заец М.В. Возможности соноэластографии в комплексной диагностике непальпируемых злокачественных образований молочной железы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2012. № 2 (3). С. 13–17.

4. Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых молочных желез / Куликова Е.П., Рязанцева М.Е., Загадаев А.П. [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2013. № 3-4. С. 23–26.

5. Одинцов В.А., Одинцова С.В., Гусейнов А.З. Алгоритм диагностики непальпируемых очаговых образований молочной железы с применением компьютерной программы моделирования // Вест-

References

Guseynov AZ. Kistoznye obrazovaniya molochnykh zhelez [Cystic formation of mammary glands]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;4(4):2-11. Russian.

Guseynov AZ, Istomin DA. Zabolevaniya molochnoy zhelezy [Breast Diseases]. Monografiya. Tula; 2011. Russian.

Zaets MV. Vozmozhnosti sonoelastografii v kompleksnoy diagnostike nepal'piruemykh zlokachestvennykh obrazovaniy molochnoy zhelezy [Features Sonoelastography in the complex diagnosis of non-palpable breast malignancies]. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii. 2012;2(3):13-7. Russian.

Kulikova EP, Ryazantseva ME, Zagadaev AP, et al. Vybor lechebno-diagnosticheskoy taktiki pri nepal'piruemykh molochnykh zhelez [Selection of diagnostic and treatment tactics in non-palpable breast]. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2013;3-4:23-6. Russian.

Odintsov VA, Odintsova SV, Guseynov AZ. Algoritm diagnostiki nepal'piruemykh ochagovykh obrazovaniy molochnoy zhelezy s primeneniem komp'yuternoy

ник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5227.pdf (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13205

6. Понедельникова Н.В., Корженкова Г.П., Летягин В.П., Вишневская Я.В. Выбор способа верификации объемных образований молочной железы на дооперационном этапе // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 1. С. 41–45.

7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 60–65.

8. Muneer Ahmed, Isabel T. Rubio, Joost M. Klaase, Michael Douek. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 2015. P. 12–29.

9. Cosmesis and body image after single-port laparoscopic or conventional laparoscopic cholecystectomy: a multicenter double blinded randomised controlled trial (SPOCC-trial) / Steinermann D.C., Raptis D.A., Lurje G. [et al.] // BMC Surg. 2011. № 12. P. 11–24.

programmy modelirovaniya [The algorithm for the diagnosis of non-palpable focal mammary glands with the use of computer simulation program]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Sep 17];3[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5227.pdf. DOI: 10.12737/13205

Ponedel'nikova NV, Korzhenkova GP, Letyagin VP, Vishnevskaya YaV. Vybor sposoba verifikatsii ob"emnykh obrazovaniy molochnoy zhelezy na dooperatsionnom etape [Select the method of verification space-occupying lesions of breast preoperative]. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2011;1:41-5. Russian.

Semiglazov VF, Semiglazov VV. Skrining raka molochnoy zhelezy [Breast Cancer Screening]. Prakticheskaya onkologiya. 2010;11(2):60-5. Russian.

Muneer Ahmed, Isabel T. Rubio, Joost M. Klaase, Michael Douek. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. Nature Reviews Clinical Oncology; 2015.

Steinermann DC, Raptis DA, Lurje G, et al. Cosmesis and body image after single-port laparoscopic or conventional laparoscopic cholecystectomy: a multicenter double blinded randomised controlled trial (SPOCC-trial) BMC Surg. 2011;12:11-24.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 138–151

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 138–151

УДК: 615.847.8 DOI: 12737/25251

РАЗРАБОТКА ЛИНЕЙКИ АППАРАТОВ ВИХРЕВОЙ И СОЧЕТАННОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

А.А. ЯШИН

Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В статье приведены результаты исследований и практических разработок аппаратов, использующих в качестве рабочих агентов переменные магнитные поля с вихревой компонентой, а также их, сочетание с электромагнитными полями диапазона крайне высоких частот, инфракрасного и видимого диапазонов. Разработанные аппараты магнитотерапии предназначены для экспериментальных исследований на лабораторных биообъектах и собственно клинического назначения. Отличительной особенностью магнитотерапии с использованием вихривых, то есть вращающихся полей от уже традиционной терапии на основе постоянных и бегущих полей является техническая реализация эффекта кирального резонанса право- и левовращающихся полей на структурно-молекулярных конгломератах органов и систем, в обоснованных и экспериментально подтвержденных исследованиями Тульской научной школы биофизики полей и излучений и биоинформатики, официально зарегистрированными научными открытиями № 356, 436 и двенадцатью патентами РФ и Украины. Разработанная линейка аппаратов экспериментально проверена на лабораторных животных, показала свою эффективность.

Ключевые слова: магнитотерапия, КВЧ, инфракрасное и видимое излучения, переменные магнитные поля, вихревая (вращающаяся) компонента, киральность, магнитная система, клиника, эксперимент, биологический объект.

RANGE DEVELOPMENT OF APPARATUS VORTEX AND COMBINED MAGNETIC THERAPY FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL USE

A.A. YASHIN

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

Abstract. The article presents the results of research and practical development of devices, using as working agents the variable magnetic fields with a vortex component, as well as their combination with electromagnetic fields range of extremely high frequency, infrared and visible ranges. The developed magnetic therapy devices are designed for experimental studies on laboratory biological objects and the actual clinical use. A distinctive feature of magnetic therapy with the use of the vortex (i.e. rotating fields) from the already traditional therapy on the basis of permanent and traveling fields is the technical realization of the effect of chiral resonance right- and left rotating fields on the structural and molecular conglomerates organs and systems. This is represented in reasoned and experimental studies confirmed by the Tula Research School of Biophysics fields and radiation and bioinformatics, as well as officially registered scientific discoveries № 356, 436 and 12 patents of the Russian Federation and Ukraine.

The developed devices range is experimentally tested on laboratory animals and proved to be effective.

Key words: magnetic therapy, EHF, infrared and visible radiation, variable magnetic field, vortex (rotating) component, chirality, magnetic system, clinic, experiment, biological object.

Введение. В статье рассмотрены перспективные аппаратные решения вихревой магнитотерапии, выполненные в рамках исследований Тульской научной школы биофизики полей и излучений и биоинформатики [1-21], как теоретических [1,5,11-13,20,21], так и практических, защищенных патентами РФ [3,4,6-10,14,15,17] и Украины [18,19].

Из сказанного в названных работах видна терапевтическая значимость *переменных маг-*

нитных полей (ПеМП), однако перед разработчиками высокоэффективной магнитотерапевтической аппаратуры встает достаточно неоднозначная задача синтеза биотропных ПеМП, что подразумевает согласование (лучше — адекватность) частотно-временных (модуляционных) $\overline{H}(\omega,t)$, частотно-пространственных (дисперсионных) $\overline{H}(\omega,x,y,z)$ и пространственно-временных (киральных, поляризационных) $\overline{H}(\chi,x,y,z,t)$ (χ — параметр киральности) характеристик создаваемого генератором ПеМП поля $\overline{H}_{ГЕН}$ и собственного поля $\overline{H}_{БО}$ организма:

$$\overline{H}_{ГЕН}(\omega,t) \equiv \overline{H}_{БО}(\omega,t)$$
$$\overline{H}_{ГЕН}(\omega,x,y,z) \equiv \overline{H}_{БО}(\omega,x,y,z)$$
$$\overline{H}_{ГЕН}(\chi,x,y,z,t) \equiv \overline{H}_{БО}(\chi,x,y,z,t)$$
$$\left\{\begin{matrix} ПАРА- \\ МЕТРЫ \\ БИООБЪЕКТА \end{matrix}\right\}.$$

В данной схеме означенные в фигурных скобках параметры *биообъекта* (БО) есть биологические, биохимические, физиологические, в том числе биоритмологические, параметры БО, определяющие структуру собственных *электромагнитных полей* (ЭМП) БО. Таким образом, приведенная выше схема есть условие реализации принципа взаимности, обязательного для эффективного взаимодействия БО с внешними (генерируемыми) полями соответствующей векторно-частотной характеристики.

Ниже рассматриваются технические решения генераторов ПеМП с *вихревой компонентой* (ВК), реализующих комплекс сформированных выше требований.

Терапевтические установки с механической генерацией вихревых магнитных полей. На рис. 1-2 приведены фотографии разработанных экспериментальных установок, генерирующих ПМП с ВК и используемых для экспериментов на животных. Все они используют механический способ создания вихревого магнитного поля, рассмотренный выше (на рис. 3 приведена фотография универсальной установки для биофизического эксперимента).

На рис. 4 приведена разработанная конструкция *магнитотерапевтической установки* (МУ) механического типа, обладающей бóльшими, нежели показанные выше устройства, возможностями.

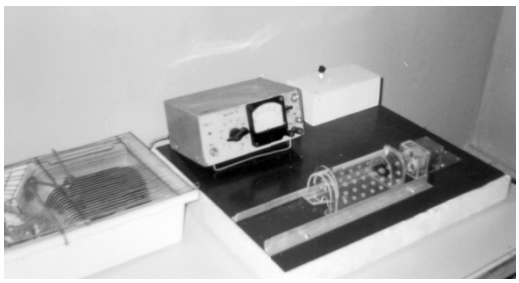

Рис. 1. Экспериментальная установка для воздействия вихревым магнитным полем (I вариант)

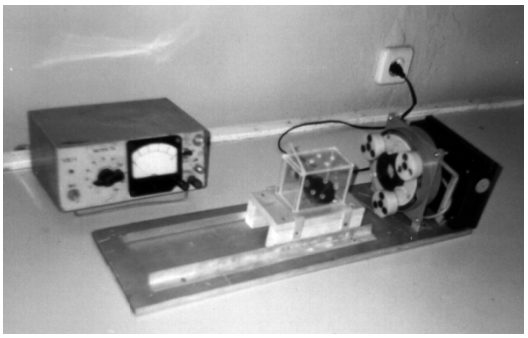

Рис. 2. Экспериментальная установка для воздействия вихревым магнитным полем (II вариант)

Рис. 3. Универсальная экспериментальная магнитная установка (справа — система индуктора с рабочей камерой для животных; слева — устройство управления)

Облучаемый БО (подопытное животное, пациент) располагаются либо справа от установки — облучение левовращающимся полем $\overline{H}_L$, либо слева — облучение правовращающимся полем $\overline{H}_D$ (в сеансах магнитотерапии поворачивается МУ при неподвижном пациенте).

Основанием установки является устройство 1 электрической регулировки скорости вращения вала 2 электродвигателя 3, подключаемое 4 к сети переменного тока 220 В, 50 Гц. Регулировка осуществляется ручкой 5 регулятора. В коробчатом каркасе 6 из магнитопроз-

рачного материала, установленном на корпусе двигателя 3, размещается диск 7, на обеих поверхностях которого жестко закреплены центральный 8 и периферийные 9 постоянные магниты. Диск 7 состоит из двух дисков меньшей толщины 10 и 11 из немагнитного материала, проложенных слоем 12 магнитонепрозрачного материала. Диск 7 подсоединен к валу 2 электродвигателя 3 посредством привода, в котором вращение через колесную пару 13-14 передается на ось 15, другой конец которой закреплен с возможностью вращения в подпятнике 16. На оси 15 жестко закреплено колесо-эксцентрик 17 со скругленными торцевыми кромками 18, передающее вращение диску 7.

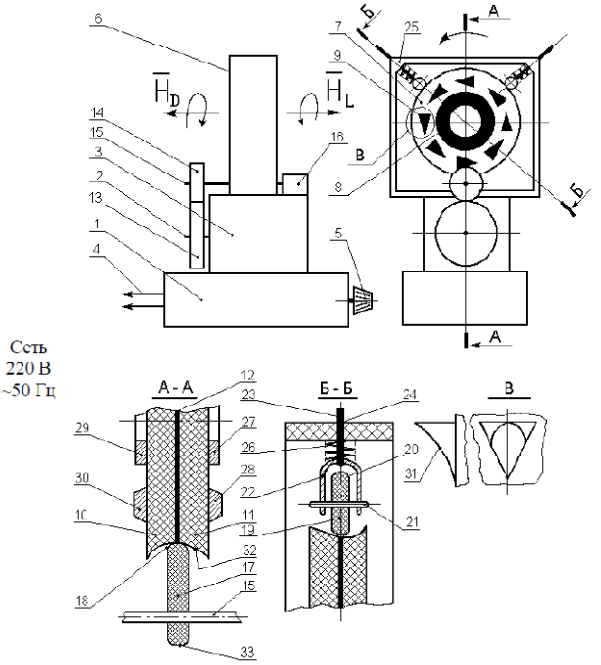

Рис. 4. Конструкция магнитотерапевтической установки с механическим генератором вихревого магнитного поля: 1 — блок управления; 2 — вал электродвигателя 3; 4 — подключение к сети; 5 — регулятор скорости вращения электродвигателя; 6 — каркас; 7 — диск с центральными 8 и периферийными 9 магнитами; 10 и 11 — половины диска 7; 12 — магнитонепрозрачный слой; 13 и 14 — колесная пара передачи; 15 — ось; 16 — подпятник; 17 — колесо-эксцентрик со скругленными торцевыми кромками 18; 19 — сателлитное колесо со скругленными кромками 20; 21 — ось в вилке 22; 23 — шток; 24 — отверстие в угловом утолщении 25; 26 — пружина; 27 — центральный и 28 — периферийные магниты (сечение А—А) правой стороны диска 7; 29 — центральный и 30 — периферийные магниты левой стороны диска 7; 31 — вырез экспоненциальной формы; 32 — торцевая поверхность диска 7; 33 — торцевая поверхность колеса-эксцентрика 17

Диск 7 поджимается к колесу-эксцентрику 17 сателлитными колесами 19, каждое из которых имеет скругленные кромки 20 и установлено с возможностью вращения на оси 21, закрепленной в вилке 22; последняя жестко соединена со штоком 23, свободно перемещающимся в отверстии 24, выполненном в угловом утолщении 25 каркаса 6, и подпружинена пружиной сжатия 26. Колесо-эксцентрик 17, сателлитные колеса 19, вилка 22 и шток 23 выполнены из немагнитного материала.

Центральный магнит 27 и периферийные магниты правой 28 (на чертеже, сечение А—А) стороны диска 7 расположены относительно центрального магнита 29 и периферийных магнитов 30 левой стороны диска 7 в зеркальном отображении относительно центральной радиальной плоскости диска 7, совпадающей с плоскостью слоя 12.

Периферийные магниты 9 выполнены в виде неправильной треугольной пирамиды с вырезом 31 экспоненциальной формы по высоте пирамиды и в направлении вращения диска 7.

Материал постоянных магнитов: ферритобариевые магниты с остаточной магнитной индукцией 0,3 Тл; еще больший эффект при использовании самарий-кобальтовых магнитов с индукцией 0,7÷0,9 Тл или магниты марок СМ1-50D, СМ1-50-К с индукцией 1,0 Тл.

Торцевая поверхность 32 диска 7 выполнена вогнутой с криволинейным рельефом. Криволинейный рельеф поверхности 32 изменяется по толщине диска 7 в зависимости от угла поворота диска по экспоненциальному закону; по этому же закону изменяется радиус 33 колеса-эксцентрика 17.

Диск 7 с размещенной на нем магнитной системой обладает тремя степенями свободы движения: вращательное, перемещение в плоскости и изменение угла нутации оси диска, причем в своем движении диск 7 удерживается колесом-эксцентриком 17 и двумя сателлитными колесами 19 (по трехточечной кинематической схеме), которые не могут соскользнуть с торца 32 диска 7 ввиду его вогнутого рельефа.

Разработанная конструкция МУ обеспечивает создание широкополосного потока «качающихся» ПМП с ВК, а также вызываемых ими ЭМП: высококогерентных, с разнообразными энергочастотными и поляризационными характеристиками.

Частотные характеристики поля в процессе работы регулируются плавным изменением скорости вращения вала электродвигателя, а требуемый частотный диапазон (он соответствует основным физиологическим ритмам организма человека: 0÷100 Гц) задается выбором кинематической схемы привода и числом подвижных магнитов.

Другой момент, важный для создания биотропного, то есть имманентного организму, поля — подбор поляризационных характеристик, то есть выбор правого и левого направления вращения поля, соответствующего нозологии излечиваемого заболевания, радикально решается в заявляемой установке, которая позволяет получать право- и лево левостороннее вращение магнитного поля ($\overline{H}_D$ и $\overline{H}_L$), не изменяя других пространственно-временных и энергетических характеристик.

Наконец, принципиально по-новому решен вопрос о характере изменения интенсивности поля каждого магнита и всей магнитной системы в целом по экспоненциальному закону: нарастание интенсивности по экспоненциальному закону, присущего всем процессам жизнедеятельности. Это достигается специальной формой периферийных магнитов 9 (вид В).

При проведении сеанса магнитотерапии сначала установку поворачивают стороной, соответствующей левостороннему ($\overline{H}_L$) вращению поля, после чего подбирается индивидуальная для конкретного пациента и заболевания частота вращения — регулировкой скорости вращения вала двигателя. Оптимальная частота соответствует появлению у пациента комфортных ощущений во внешних либо внутренних органах, экстероцептивные зоны которых представлены *биологически активными точками* (БАТ) на облучаемой поверхности тела. Соответствие ощущений воздействию на нужный участок тела оценивает врач, проводящий процедуру, по разработанной рабочей методике. Установленная частота фиксируется, а процедура повторяется для варианта правостороннего ($\overline{H}_D$) вращения поля. Далее собственно терапевтическая процедура выполняется на подобранных частотах либо с выбранным направлением вращения поля, либо с их чередованием в процессе сеанса или от сеанса к сеансу (определяет врач).

Более объективные показатели по подбору частоты и вида поляризации дает динамический — в процессе проведения сеанса и всего процесса лечения — контроль объективного физиологического состояния организма пациента по показаниям ЭКГ, ЭЭГ, измерителя частоты внешнего дыхания.

Терапевтический эффект МУ с вихревым полем может быть качественно усилен при сочетании воздействия на БО вихревого магнитного поля и КВЧ-излучения также с изменяемой поляризацией — вращением ЭМП. На рис. 5 приведена конструкция совмещенной установки.

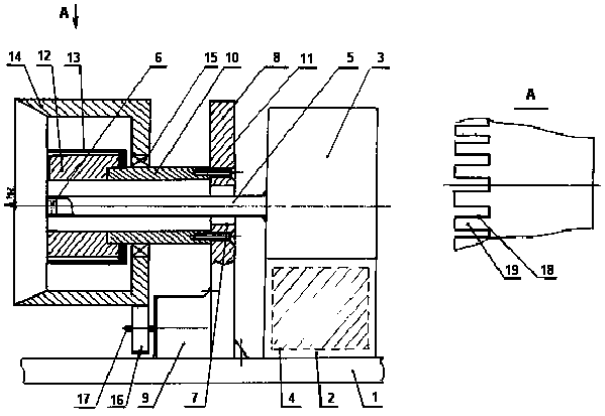

Рис. 5. Конструкция совмещенной магнито-крайневысокочастотной терапевтической установки: 1 — основание; 2 — устройство управления; 3 — КВЧ-генератор; 4 — панель управления; 5 — излучатель КВЧ; 6 — поляризатор; 7 — отверстие в стойке 8; 9 — реверсивный электродвигатель; 10 — втулка; 11 — винт; 12 — постоянный магнит; 13 — экран; 14 — подвижный магнит; 15 — подшипник; 16 — приводное колесо, установленное на валу 17 электродвигателя 9; 18 — прорези, образующие зубцы 19

На основании 1 установлено устройство 2, конструктивно совмещенное в одном блоке с КВЧ-генератором 3. На панели 4 расположены органы управления рабочей установки: подключение к сети, переключение «право-лево» вращения вихревого магнитного поля, скорость вращения вихревого поля, частота КВЧ-излучения, интенсивность КВЧ-излучения, выключение модуляции КВЧ-излучения и регулировка частоты модуляции. Излучатель 5 в виде отрезка прямоугольного волновода с установленным в его конце поляризатором 6 (поляризатор меняется вручную при переходе от одного направления вращения поля к другому) пропущен через отверстие 7 стойки 8, установлен-

ной на основании 1, на которой установлен реверсивный электродвигатель 9 и магнитная система. Последняя установлена на втулке 10, закрепленной винтами 11 на стойке 8. Втулка 10 выполнена из немагнитного материала.

На свободный конец втулки 10 по тугой посадке посажен постоянный магнит 12, а также на втулке 10 жестко закреплен цилиндрический экран 13 из немагнитного материала, взаимоэкранирующий магнитные поля неподвижного и подвижного магнита. Последний 14 установлен посредством подшипника 15 на втулке 10 и вращается посредством привода — колеса 16 из немагнитного материала, установленного на оси 17 электродвигателя 9.

Торцы подвижного магнита 14 выполнены скошенными внутрь и с периодическими прорезями 18, образующими зубцы 19. Такая форма подвижного магнита создает эффект увеличения скорости вращения ПМП в $k = n_З/n_{ДВ}$ – раз, где $n_З$ — число зубцов, а $n_{ДВ}$ — число оборотов двигателя 9, приведенное к числу оборотов магнита 14 (с учетом коэффициента передачи от вала двигателя). Кроме того, зубчатая форма торца подвижного магнита создает широкополосный поток вихревого поля, что важно для синтеза биотропного ПМП с ВК. Постоянный магнит 12 создает постоянную составляющую результирующего магнитного поля, воздействующего на БО.

Изменение направления вращения ЭМП в КВЧ-излучений выполняется с помощью поляризатора 6, например, в виде конструкции, вставляемой в излучающий конец отрезка волновода 5, используемого в качестве излучателя. Смена направления поляризации выполняется поворотом поляризатора на 180°. Устройство может работать в любом сочетании поляризаций КВЧ ЭМП и ПМП с ВК из набора: $\{\overline{E},\overline{H}\}_D$, $\{\overline{E},\overline{H}\}_L$, $\overline{H}_D$ и $\overline{H}_L$, что позволяет, подбирать оптимальный режим проведения терапии.

Процедура принимается следующим образом.

Пациент принимает позу (стоя, сидя, лежа), которая позволяет ориентировать установку, основание 1 которой лежит на плоскости рабочего столика с регулируемой высотой, излучающей системой таким образом, чтобы ось *z* совпадала с центром облучаемого участка тела пациента, а расстояние между участком тела и излучающей системой соответствовало методическим рекомендациям по проведению сеансов терапии. Это соответствует рабочему положению установки.

Используя методические рекомендации, врач-оператор устанавливает, используя регулятор на панели 4 рабочий режим сеанса, после чего включает установку и проводит сеанс терапии. Корректировка режима в процессе сеанса проводится по физиологическим ощущениям пациента.

Терапевтические установки с электрической генерацией вихревых магнитных полей. Рассматриваемые ниже конструкторские решения МУ с электрической генерацией ПМП с ВК разработаны, исходя из сформированных выше требований к спектральным, частотно-временным, поляризационным характеристикам воздействующих на БО полей. Преимущества данного класса МУ перед механическим очевидно, но прежде всего — повышение верхнего предела частотного диапазона, который в механических МУ ограничен частотой вращения двигателя и механической прочностью вращающейся магнитной системы.

На рис. 6 приведен общий вид МУ с электрической генерацией вихревого магнитного поля.

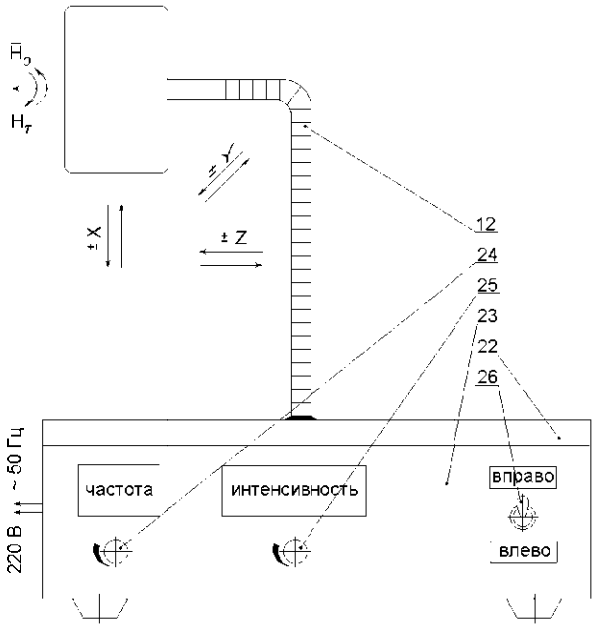

Рис. 6. Общий вид магнитотерапевтической установки с электрической генерацией вихревого магнитного поля: 1 — гибкая стойка-сильфон; 2 — ручка регулятора частоты; 3 — ручка регулятора интенсивности; 4 — корпус; 5 — верхняя крышка корпуса; 6 — переключатель направления вращения поля

Магнитная система, установленная на гибкой стойке, свободно и с фиксацией положения перемещается в трех пространственных направлениях ±*x*, ±*y*, ±*z*; это удобно для выбора рабочего положения магнитной системы (головки), создающей постоянное $\overline{H}_0$ и вихревое $\overline{H}_\tau$ поля, относительно облучаемого органа (участка тела) пациента. Выведенные на панель корпуса органы управления позволяют регулировать частоту вращения поля, его интенсивность и направление вращения.

На рис. 7 приведена конструкция магнитной системы. Каждая из трех радиальных катушек 1, сдвинутых друг относительно друга на 120°, состоит из диэлектрического каркаса 2, на который намотана катушка 3;

Хвостовиком 4 каркас 2 закреплен (клеевое соединение) на основании 5 из диэлектрического материала. На основании 5 также установлен (клеевое соединение) цилиндрический каркас 6 четвертой катушки 7. Радиальные катушки 1 экранированы по магнитному полю от четвертой катушки 7 стаканом 8 из немагнитного металлического материала, который закреплен на основании 5 своим днищем, прижатым к основанию 5 каркасами 2 радиальных магнитов 1. Подводящие напряжение проводники 9 катушек 1 собраны в жгут и пропущены через отверстие 10 хвостовика 11 основания 5 и далее пропущены через полость гибкой стойки-сильфона 12, на которой установлена магнитная система, и идут к устройству управления (рис. 7).

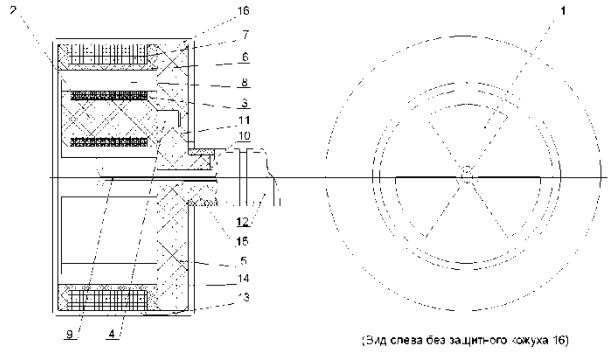

Рис. 7. Конструкция магнитной системы (головки): 1 — радиальная катушка; 2 — диэлектрический каркас; 3 — обмотка катушки; 4 — хвостовик крепления; 5 — основание; 6 — цилиндрический каркас; 7 — четвертая катушка; 8 — экранирующий стакан; 9 — подводящие проводники катушки 1; 10 — отверстие хвостовика 11; 12 — стойка-сильфон; 13 — проводники катушки 7; 14 — радиальное отверстие; 15 — кольцевая часть стойки-сильфона; 16 — кожух

Проводники 13 катушки 7 пропущены через радиальное отверстие 14 и собраны в жгут с проводниками катушек 1. Концевая часть 15 стойки-сильфона 12 по жесткой посадке сочленяется с хвостовиком 11 основания 5. Магнитная система в сборе закрыта кожухом 16 из магнитопрозрачного материала.

На рис. 8 изображена электрическая схема магнитной системы в варианте соединения звездой обмоток 1 (*AX*), 2 (*BY*) и 3 (*CZ*); 4 (*MN*) — обмотка неподвижной (четвертой) катушки.

Соединенные звездой обмотки радиальных катушек подсоединены к регулируемому по частоте и интенсивности (току в обмотках) трехфазному преобразователю частоты в составе устройства управления. То есть вращающееся вихревое ПМП создается аналогично вращающемуся полю в трехфазных электродвигателях. Четвертая же катушка, охватывающая три радиальные катушки, подключена к источнику постоянного тока, также регулируемого, в устройстве управления и создает постоянное магнитное поле в суммарном поле МУ.

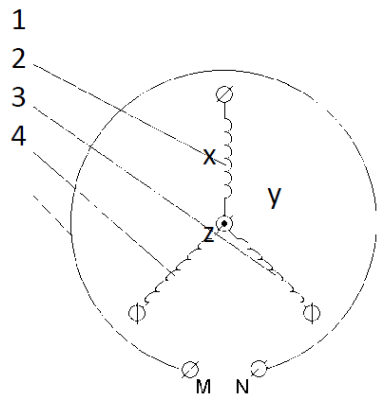

Рис. 8. Электрическая схема магнитной системы в варианте соединения звездой радиальных катушек

Эффективность данной МУ можно значительно повысить, введя в магнитную систему еще одну тройку радиальных катушек, оси которых сдвинуты относительно радиальных осей первых трех катушек на 60°, причем первая и вторая тройки катушек подключены к разным трехфазным преобразователям частоты, имеют автономные переключатели направления тока и регуляторы его частоты и напряжения.

В конструкции, приведенной на рис. 9 и предназначенной для лечения заболеваний молочной железы, а также применимой в сто-

матологии, используется сочетание электромагнитов и механического перемещения (вращения) электромагнита.

Установка выполнена в виде основания 1, на котором установлено устройство управления, размещаемое в прямоугольном корпусе, включающем нижнюю стенку 2, боковые стенки 3, верхнюю крышку 4. В корпусе размещены элементы 5 устройства управления. Для перемещения установки по основанию в направлении $\pm z$ в основании 1 выполнены продольные пазы 6 и 7; в пазы 6 установлены нижние ребра 8 боковых стенок 3, а в паз 7 — головка запорного винта 9, пропущенного резьбовой частью через отверстие 10. На винте 9 установлена рукоятка 11, поворотом которой установка закрепляется после требуемого перемещения в направлении $\pm z$.

Кроме рукоятки 11 на поверхности устройства управления установлены трехпозиционный тумблер 12 переключения правостороннего и левостороннего вращения подвижного индуктора, ручка 13 регулятора интенсивности магнитного поля, ручки 14 регулятора скорости вращения подвижного индуктора, а также сетевой разъем 15 и шильдики с надписями.

На верхней крышке 4 корпуса устройства управления жестко установлена стойка-держатель 16 двигателя 17, оси 18 магнитной системы и корпуса токосъемника 19. Ось 18 жестко закреплена на стойке 16 тугой посадкой и развальцовкой 20, а на другом конце ось 18 заканчивается цилиндрическим сердечником 21 с катушкой 22, образующими неподвижный индуктор. На переходе от оси 18 к сердечнику 21 выполнен круговой выступ 23 , на оборе которого жестко закреплен цилиндрический экран 24 из немагнитного материала, взаимно экранирующий магнитные поля неподвижного и подвижного индукторов. Проводники 25 питания катушки 22 пропущены через отверстие 26, состоящее из радиального отверстия в сердечнике 21 и перпендикулярного ему осевого отверстия в оси 18. Далее проводники 25 в трассировке 27 на задней стенке стойки 16 подключены к устройству управления. Торцевая поверхность 28 сердечника 21 выполнена вогнутой сферической, а к ней приклеена диэлектрическая сферическая чашка 29, в первом приближении соответствующая поверхности молочной железы 30.

На рис. 10 поясняется форма рабочей поверхности подвижного сердечника. Рабочая поверхность 1 подвижного сердечника 2 выполнена криволинейной вогнутой с волнообразным рельефом в радиальной развертке. На рис. 10 показаны два варианта развертки поверхности 1. Размеры цилиндрического сердечника 2 $H_{ВН}$ и $H_{НАР}$ изменяются при радиальной развертке $\alpha(0;2\pi)$ в каждом периоде на величину (h_2-h_1), причем число n периодов на окружности выбирается $n = (4\div8)$ в конкретной конструкции установки.

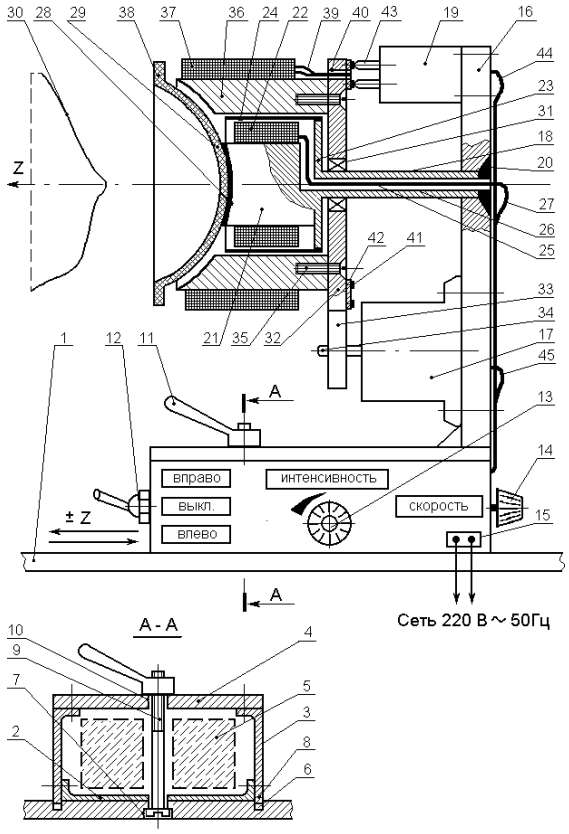

Рис. 9. Конформная магнитотерапевтическая установка (расшифровка позиций в тексте)

На оси 18 вблизи кругового выступа 23 на подшипнике 31 установлено колесо 32 из немагнитного материала посредством колеса 33, закрепленного на валу 34 электродвигателя 17, получающего вращательное движение. Винтами 35 на колесе 32 концентрично сердечнику 21 закреплен цилиндрический сердечник 36 с катушкой 37, отделенной от биообъекта 30 закраиной 38 чашки 29. Проводники 39 питания катушки 37 пропущены через отверстие 40 колеса 32 и припаяны к кольцевым пленочным проводникам 41, нанесенным на диэлектрическое кольцо 42, установленное на поверхности колеса 32. Напряжение питания на пленочные проводники 41 при вращении колеса 32 подается посредством подпружиненных контакторов 43 токосъемника 19. Проводники 44 от токосъемника 19 и 45 от электродвигателя 17 трассируются на задней стенке стойки 16 и подключаются к устройству управления

Развертка в 1 варианте относится к конструкции только с правосторонним вращением индуктора; этот вариант используется в экспериментальной установке для отработки её параметров и учитывает тот факт, что живой мир имеет преобладание правой поляризации имманентных полей. Здесь в каждом периоде имеется длительный участок 3 экспоненциального нарастания высоты сердечника и относительно короткий участок 4 снижения высоты.

В рабочей (терапевтической) конструкции используется 2-ой вариант с равными по длительности экспоненциальными участками 5 и 6 нарастания и снижения высоты, что предполагает одинаковые условия право- и левостороннего вращения магнитного поля.

Данная конструкция МУ позволяет локализовать ПеМП с ВК на молочной железе, а режим облучения подбирается (по лечебной методике) изменением интенсивности, частоты и поляризации. Учитывая большую распространенность заболеваний молочной железы, технико-экономически оправдана разработка МУ для лечения этой нозологической группы заболеваний.

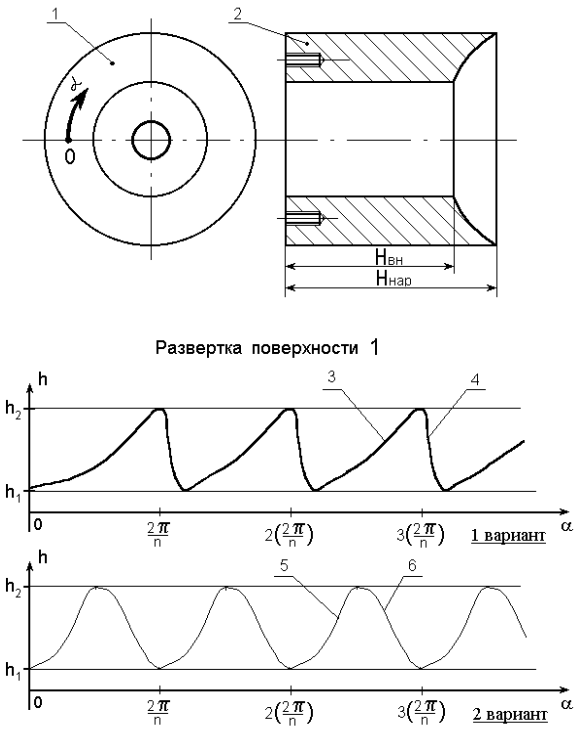

Рис. 10. Конфигурация подвижного сердечника: 1 — рабочая поверхность; 2 — сердечник; 3, 5 — участки экспоненциального нарастания высоты сердечника; 4, 6 — участки снижения высоты сердечника

Процедура принимается сидя (спина вертикально, плечи расправлены). Установка (рис. 9) основанием 1 установлена на процедурном столике с изменяемой высотой, регулируя которую, добиваются совмещения оси *z* установки с центром геометрической формы молочной железы 30. Затем, ослабив рукоятку 11, перемещают установку по оси *z* до плотного контакта чашки 29, поверхность которой обработана спиртовым раствором, с кожным покровом молочной железы 30. Это положение установки фиксируется поворотом зажима рукоятки 11. Тумблер 12 при этом находится в положении «ВЫКЛ.», что соответствует общему отключенному состоянию устройства управления при его подключенном состоянии к сети 220 В, ~50 Гц.

Используя методические указания, в зависимости от нозологии заболевания и номера сеанса, врач-оператор устанавливает ручками 13 и 14 интенсивность магнитного поля и скорость его вращения, а далее тумблером 12 включает установку в нужном варианте вращения поля. Все изменения вращения поля, его интенсивности и скорости вращения в процессе сеанса выполняются согласно методике. При этом врач может варьировать режим облучения, ориентируясь на ощущения пациента: ощущение внутреннего тепла, комфортное состояние, приятные ощущения в различных внутренних органах (последние идентифицируются согласно атласу акупунктурных точек на поверхности молочной железы); по этим показаниям, в частности, врач подбирает индивидуальную для каждого пациента частоту вращения поля и его преобладающую поляризацию. Более объективный контроль подразумевает регистрацию во время сеанса физиологических показаний организма пациента по данным датчика частоты сердечных сокращений, датчика внешнего дыхания и пр. Кроме следования методическим указаниям по работе с установкой, большую роль играет опыт работы врача с использованием данной установки.

В рассмотренных выше МУ положительным моментом является синтез (реконструкция) поля, имманентного БО. В конструкции, приведенной на рис. 11-17, учтен другой позитивный момент: конформность излучающей системы и поверхности тела БО (части тела); это в еще большей степени интенсифицирует

процесс магнитотерапевтического воздействия ПМП с ВК на организм пациента.

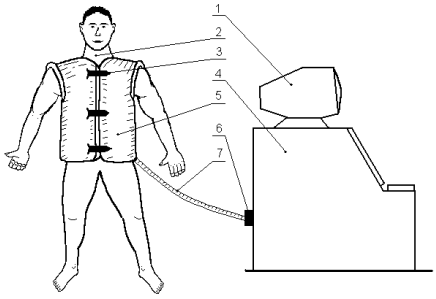

Рис. 11. Конформная к телу пациента магнитотерапевтическая установка (общий вид): 1 — монитор ПЭВМ; 2 — пациент; 3 — застежка; 4 — устройство управления; 5 — матрица индукторов; 6 — многоконтактный разъем; 7 — соединительный кабель

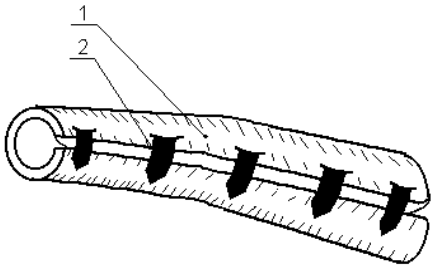

Рис. 12. Матрица индукторов, налагаемая на конечности: 1 — матрица индукторов; 2 — застежка

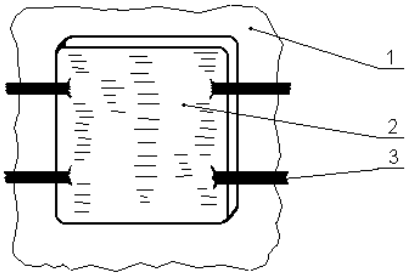

Рис. 13. Прямоугольная матрица индукторов: 1 — пациент (участок тела); 2 — матрица индукторов; 3 — застежка

На рис. 11 приведен общий вид конформной МУ. Здесь матрица индукторов выполнена в форме жилета, полы которого соединены застежками, а пациент принимает процедуру стоя. Матрица индукторов соединена кабелем через многоконтактный разъем с устройством управления с установленным на нем монитором ПЭВМ. Другие варианты исполнения матрицы индукторов изображены на рис. 12-14: а) конформной к поверхности ноги или руки (рис. 12); б) конформной к произвольной, локально ограниченной поверхности пациента (рис. 13); в) конформной к поясничной области пациента (рис. 14). Последние две конструкции могут быть использованы и для лечения стоматологических заболеваний.

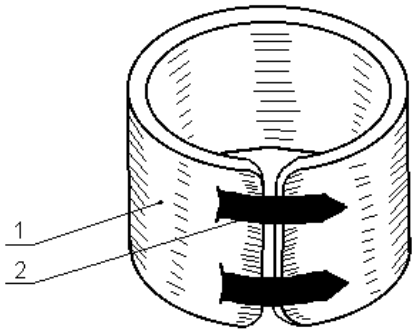

Рис. 14. Цилиндрическая матрица индукторов: 1 — матрица индукторов; 2 — застежка

На рис. 15 изображена конструкция матрицы индукторов. Миниатюризированные индукторы 3 размещены в сквозных отверстиях 4 пластины 1 из магнитопрозрачного и гибкого материала на основе пористой резины или гибкого пеноматериала. На тыльной стороне 7 пластины 1 выполнена разводка коммутации 8 индукторов с выходом на кабель 5. Пластина 1 помещена в чехол 6 из магнитопрозрачного гибкого материала типа плотной ткани, а чехол прострочен капроновой нитью 2 через толщу пластины 1.

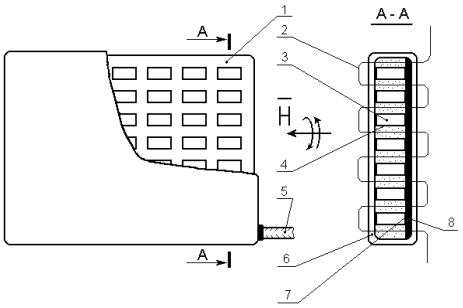

Рис. 15. Конструкция матрицы индукторов: 1 — гибкая пластина; 2 — капроновая нить; 3 — миниатюризированный индуктор; 4 — отверстие в пластине 1; 5 — соединительный кабель; 6 — чехол; 7 — тыльная сторона пластины 1; 8 — разводка коммутации индукторов

Конструкция индуктора приведена на рис. 16. На сердечнике 4 П-образной формы размещена катушка 3, выводы которой 6 припаяны к выходным клеммам 7, а вся конструкция залита в пеноматериал 5 прямоугольной формы, причем слой пеноматериала тонкий на лицевой (рабочей) поверхности 2 индуктора, а на тыльной поверхности 1 индуктора размеще-

ны клеммы 7 подвода напряжения на катушку (обмотку) 3.

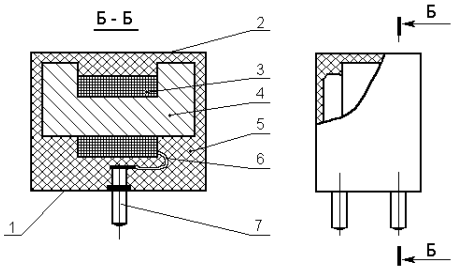

Рис. 16. Конструкция миниатюризированного индуктора: 1 — тыльная сторона индуктора; 2 — лицевая поверхность индуктора; 3 — катушка; 4 — П-образный сердечник; 5 — пеноматериал; 6 — выводы катушки; 7 — выходная клемма

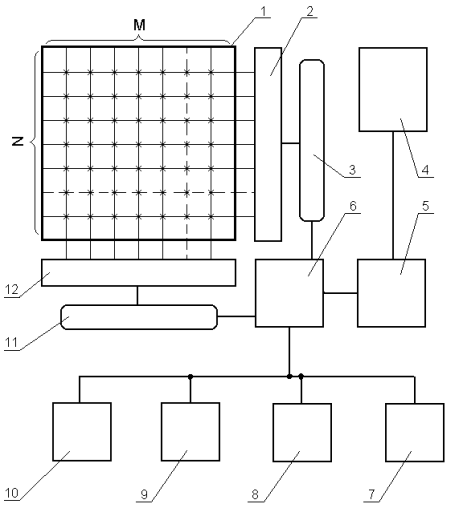

Рис. 17. Функциональная схема матрицы индукторов размером *M*×*N*: 1 — матрица *M*x*N*; 2 — *N*-канальный ключ; 3, 11 — устройство изменения полярности, интенсивности, частоты и формы сигналов; 4 — монитор; 5 — ПЭВМ; 6 — устройство развертки; 7 — оператор; 8 — блок данных о БАТ и РГЗ (программы); 9 — блок ручного рисования; 10 — программный блок; 12 — *M*-канальный ключ

Разводка коммутации матрицы выполняется в соответствии с функциональной схемой матрицы индукторов размером *M*×*N*, приведенной на рис. 17, а технически решается в единичном и мелкосерийном производстве трассировкой изолированными проводниками с подпайкой к клеммам 7 индукторов, а в серийном производстве — с использованием гибких печатных кабелей.

В качестве материала сердечников используется перемагничиваемые магнитные сплавы или ферриты.

На рис. 17 приведена блок-схема устройства управления. В матрице индукторов 1 индукторы электрически соединены по цепи питания электромагнитов по *N*-строкам и *M*-столбцам; соответственно по *N*-цепям матрица соединяется с *N*-канальным ключом 2 и по *M*-цепям — с *M*-канальным ключом 12. Ключи 2 и 12 соединяются, соответственно, с устройствами изменения полярности, интенсивности, частоты и формы сигналов 3 и 11. Последние, в свою очередь, управляются устройством развертки 6, к которому подключены ПЭВМ 5 с монитором 4, программный блок 10, блок ручного рисования 9, блок данных о БАТ и РГЗ («акупунктурный атлас») 8. Диалоговый режим работы обеспечивает оператор 7.

В зависимости от нозологии заболевания (или имеющихся типов матриц индукторов), процедура принимается в положении сидя, стоя, лежа или в ином положении. Матрица индукторов устанавливается и закрепляется на теле пациента и подключается к устройству управления. Врач-оператор, пользуясь методическими рекомендациями (опытом работы с установкой), выбирает требуемую программу проведения сеанса и запускает ее. Контроль ведется визуально — по схеме на экране монитора. При необходимости оператор включает «ручной» режим и, контролируя свои действия по экрану монитора, на который также выводится схема расположения меридианов, БАТ *и рефлексогенных зон* (РГЗ), либо корректирует базовую программу с учетом специфики заболевания или личного опыта, либо, оперируя «мышью», рисует контуры движения магнитного поля. Тем самым достигается гибкость использования установки для лечения заболеваний различных нозологических форм.

Наиболее эффективно использование предлагаемой конформной магнитотерапевтической установки для профилактики онкозаболеваний, иммуностимуляции, коррекции иммунодефицита, лечения сердечно-сосудистых, неврологических, гинекологических, гастроэнтерологических, воспалительных стоматологических и ряда других заболеваний.

Как уже говорилось выше, разработанная МУ совмещает в себе достоинства ранее описанных установок, то есть электрически управляемое ПМП с ВК с большой (задаваемой) вариабельностью параметров воздействующего на БО поля, а также плотный контакт, то есть кон-

формность излучающей системы — матрицы индукторов к телу пациента в нужных участках.

По заданной программе в ПЭВМ выполняется групповое и последовательное включение индукторов, в том числе с изменением направления тока в обмотках, то есть с изменением полярностей концевиков магнитов. Тем самым создается эффект право- и левостороннего вращения суммарного магнитного поля. Кроме того, по программе регулируется текущая частота изменения поля, форма импульса, интенсивность поля, поляризационные характеристики.

С использованием рассмотренного конструктивного решения конформной МУ разработан магнитотерапевтический аппликатор, совмещенный с излучателями ИК- и видимого диапазонов (рис. 18). Как и предыдущие МУ, данная конструкция содержит постоянный электромагнит и цепочки радиальных магнитов, которые по программе в устройстве управления создают регулируемое вращающееся (вихревое) поле. Дополнительно установка содержит радиальные цепочки чередующихся фотодиодов ИК- и видимого красного диапазона, также с управляемым по программе переключением, создающие эффект вращающегося фотодинамического (лазерного) воздействия на БО. То есть установка является многофункциональной, воздействуя на БО широким и управляемым спектром магнитного и ЭМП-излучения.

Аппликатор 1 выполнен в виде гибкой диэлектрической пластины 10 из пористого, магнитопрозрачного материала, обтянутой оптически прозрачным чехлом 9, например, из пластиковой прочной пленки, пропускающей ИК- и видимое (красное) излучение. Чтобы чехол 9 плотно прилегал к поверхности пластины 10 при изгибе аппликатора 1, используется вакуумная упаковка пластины в чехле или пластина с чехлом прострачивается нитями в местах, свободных от установленных элементов.

Аппликатор 1 закрепляется на нужном участке тела пациента с помощью ремней 2. В круговой зоне 3 в глухих отверстиях пластины 10 установлены с клеевым закреплением: постоянный электромагнит 8; цепочки радиальных электромагнитов 7; цепочки чередующихся фотодиодов ИК-диапазона 6 и видимого красного диапазона 4. Используются ИК-фотодиоды с длиной волны излучения 840-950 нм и плотностью мощности излучения не менее 1,5 мВт/см^2 и фотодиоды красного диапазона с длиной волны излучения 660±15 нм и плотностью мощности излучения не менее 0,8 мВт/см^2 . Магниты 7, 8 выполнены в виде миниатюризированных катушек индуктивности, намотанных на пластмассовых каркасах.

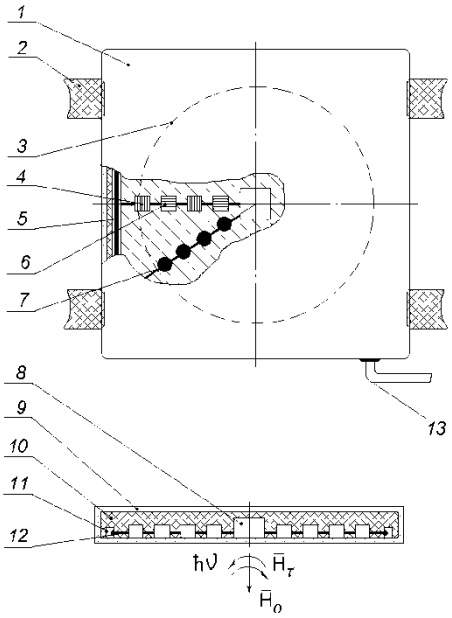

Рис. 18. Конструкция магнитного аппликатора, совмещенного с излучателями ИК- и видимого диапазонов: 1 — аппликатор; 2 — крепежный ремень; 3 — круговая зона установки элементов аппликатора; 4 — фотодиоды видимого (красного) диапазона; 5 — жгут проводников питания; 6 — фотодиоды ИК-диапазона; 7 — радиальный электромагнит; 8 — постоянный электромагнит; 9 — чехол; 10 — гибкая диэлектрическая пластина; 11 — периферийная канавка; 12 — двухпроводная шина питания; 13 — кабель к устройству управления

В каждой цепочке магниты и фотодиоды подключены к двухпроводной шине питания 12, которые собраны в жгут 5 и трассированы в периферийной канавке 11, и подсоединены к коммутационному кабелю 13, в свою очередь, подсоединенному к устройству управления.

Радиальные цепочки смещены друг относительно друга на угол $\beta = 360° / n$, где n — число цепочек, а между цепочками магнитов установлены радиальные цепочки из чередующихся фотодиодов ИК-диапазона и диапазона видимого красного света, причем соседние цепочки магнитов и фотодиодов смещены друг относительно друга на угол $\alpha = 180° / n$; в каждой цепочке магниты и фотодиоды подключены к радиальным шинам электропитания, которые посредством коммутационного кабеля

подключены к устройству управления; к нему же подключена шина питания размещенного в центре пластины центрального электромагнита, а устройство управления содержит программный коммутатор, поочередно подающий напряжение питания на цепочки магнитов и фотодиодов с автономным для магнитов и фотодиодов изменяемым право- и левосторонним направлением переключения.

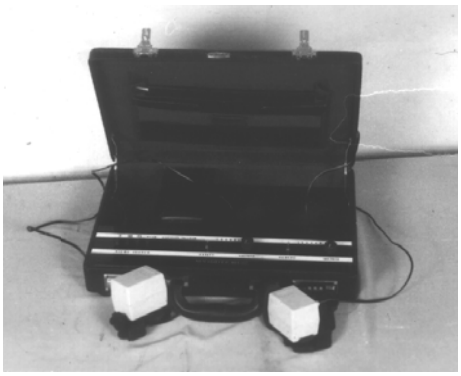

Рис. 19. Базовый аппарат вихревой магнитотерапии, использованный в работе для лечения пародонтита (На переднем плане — белого цвета — индукторы)

Рис. 20. Разработка ГУП НИИ НМТ (по заказу «*KRUNG SIAM. St.Carlos Medical Centre*, Таиланд, Бангкок) — магнитотерапевтический аппарат для тотального воздействия на организм пациента: телескопические индукторы устанавливается на любую требуемую высоту

Таким образом, аппликатор создает: локализованное в центре постоянное магнитное поле $\overline{H}_0$ с регулируемой интенсивностью; вращающееся (вихревое) магнитное поле $\overline{H}_\tau$ с право- и левосторонним вращением, регулируемой скоростью вращения и регулируемой интенсивностью; вращающееся электромагнитное (ИК + красный свет) поле с право- и левосторонним вращением, регулируемой скоростью вращения и регулируемой интенсивностью.

Разработанная линейка МУ отражает новейшие достижения и тенденции в создании магнитотерапевтической аппаратуры; их использование позволяет существенно повысить эффективность.

На рис. 19 приведен общий вид базовой МУ, использованной в для лечения воспалительных заболеваний пародонта. В аппарате используемой два индуктора с *D*- и *L*-формой киральности ПМП.

Более универсальна МУ стационарного типа показана на рис. 20.

Все рассмотренные адаптеры и установки запатентованы [1,3,4,6-11,13-17].

Заключение. Рассмотренная выше линейка аппаратов и установок магнитотерапии с использованием ПМП с ВК является достаточно перспективной для дальнейших экспериментальных и клинических апробаций. Вообще говоря, это есть «новое слово» в магнитотерапии, учитывая, что из всех вариантов лечебного ЭМП на организм человека только магнитные поля являются эволюционно имманентными БО, в отличии, например, от КВЧ-терапии, использование которой в клинике требует серьезных теоретико-экспериментальных исследований. Вихревое же магнитное поле – это столь нам знакомые магнитные бури….

Литература

1. Архипов М.Е., Субботина Т.И., Яшин А.А. Киральная асимметрия биоорганического мира: теория, эксперимент. Тула: Тульский полиграфист, 2002. 242 с.

References

Arkhipov ME, Subbotina TI, Yashin AA. Kiral'naya asimmetriya bioorganicheskogo mira: teoriya, eksperiment [Chiral asymmetry of the bioorganic world: theory, experiment]. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2002.

2. Биорезонансные эффекты при воздействии электромагнитных полей: физические модели и эксперимент: монография / Грызлова О.Ю. [и др.]; под ред. А.А. Яшина. Москва, 2007. 160 с.

3. Борзов Д.А., Луценко Ю.А., Яшин С.А., Яшин А.А. Магнитотерапевтическая установка // Патент РФ № 2205044. Бюл. № 15, 2003.

4. Борзов Д.А., Субботина Т.И., Яшин С.А., Яшин А.А. Магнитотерапевтический аппликатор, совмещенный с излучателями инфракрасного и видимого диапазонов // Патент РФ № 2212910. Бюл. № 27 от 27.09.2003.

5. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры. Москва, 2007. 112 с.

6. Кузнецов Д.А., Субботина Т.И., Яшин А.А., Яшин С.А. Конформная магнитотерапевтическая установка для лечения заболеваний молочной железы // Патент РФ № 2207163. Бюл. № 18 от 27.06.2003.

7. Кузнецов Д.А., Субботина Т.И., Яшин А.А., Яшин С.А. Магнито-терапевтическая установка // Патент РФ № 2191043. Бюл. № 29, 2002.

8. Кузнецов Д.А., Субботина Т.И., Яшин А.А., Яшин С.А. Магнитотерапевтическая установка // Патент РФ № 2212913. Бюл. № 27, 2003.

9. Кузнецов Д.А., Субботина Т.И., Яшин А.А., Яшин С.А. Способ рефлексотерапии и устройство для его осуществления // Патент РФ № 2212911. Бюл. № 27 от 27.09.2003.

10. Кузнецов Д.А., Субботина Т.И., Яшин А.А., Яшин С.А., Назаренко В.В., Немцов Н.Н. Конформная магнитотерапевтическая установка // Патент РФ № 2212909. Бюл. № 27 от 27.09.2003.

11. Луценко Ю.А., Яшин С.А., Яшин А.А. Электромагнитная терапия в стоматологии: Монография; Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Тула: Изд-во Тульск. Гос. Ун-та, 2002. 228 с.

12. Москвин С.В., Новиков А.С., Плаксин С.В., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизические исследования собственных электромагнитных полей биообъектов. Москва, 2007. 192 с.

13. Москвин С.В., Новиков А.С., Соколовский С.И.,

Russian.

Biorezonansnye effekty pri vozdeystvii elektromagnitnykh poley: fizicheskie modeli i eksperiment [Resonance effects under the influence of electromagnetic fields: physical models and experiment]: monografiya / Gryzlova O.Yu. [i dr.]; pod red. A.A. Yashina. Moscow; 2007. Russian.

Borzov DA, Lutsenko YuA, Yashin SA, Yashin AA; inventors. Magnitoterapevticheskaya ustanovka [Magnetotherapeutic device]. Russian Federation patent RU № 2205044; 2003. Russian.

Borzov DA, Subbotina TI, Yashin SA, Yashin AA; inventors. Magnitoterapevticheskiy applikator, sovmeshchennyy s izluchatelyami infrakrasnogo i vidimogo diapazonov [Magnetotherapeutic applicator combined with infrared and visible light emitters]. Russian Federation patent RU № 2212910; 2003. Russian.

Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lutsenko YuA, Khadartsev AA, Yashin AA. Eksperimental'naya magnitobiologiya: vozdeystvie poley slozhnoy struktury [Experimental magnetobiology: the effect of fields of complex structure]. Moscow; 2007. Russian.

Kuznetsov DA, Subbotina TI, Yashin AA, Yashin SA; inventors. Konformnaya magnitoterapevticheskaya ustanovka dlya lecheniya zabolevaniy molochnoy zhelezy [Conformal magnetotherapeutic device for the treatment of diseases of the mammary gland]. Russian Federation patent RU № 2207163; 2003. Russian.

Kuznetsov DA, Subbotina TI, Yashin AA, Yashin SA; inventors. Magnito-terapevticheskaya ustanovka [Magneto-therapeutic installation]. Russian Federation patent RU № 2191043; 2002. Russian.

Kuznetsov DA, Subbotina TI, Yashin AA, Yashin SA; inventors. Magnitoterapevticheskaya ustanovka [Magnetotherapeutic device]. Russian Federation patent RU № 2212913; 2003. Russian.

Kuznetsov DA, Subbotina TI, Yashin AA, Yashin SA; inventors. Sposob refleksoterapii i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya [The method of reflexotherapy and the device for its implementation]. Russian Federation patent RU № 2212911; 2003. Russian.

Kuznetsov DA, Subbotina TI, Yashin AA, Yashin SA, Nazarenko VV, Nemtsov NN; inventors. Konformnaya magnitoterapevticheskaya ustanovka [Conformal Magnetotherapeutic Unit]. Russian Federation patent RU № 2212909; 2003. Russian.

Lutsenko YuA, Yashin SA, Yashin AA. Elektromagnitnaya terapiya v stomatologii [Electromagnetic therapy in stomatology]: Monografiya; Pod red. T.I. Subbotinoy i A.A. Yashina. Tula: Izd-vo Tul'sk. Gos. Un-ta; 2002. Russian.

Moskvin SV, Novikov AS, Plaksin SV, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Biofizicheskie issledovaniya sobstvennykh elektromagnitnykh poley bioob"ektov [Biophysical studies of intrinsic electromagnetic fields of bioobjects]. Moscow; 2007. Russian.

Moskvin SV, Novikov AS, Sokolovskiy SI, Subboti-

Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин С.А., Яшин А.А. Электромагнитотерапия в стоматологии: биофизические модели, аппаратура и клинический эксперимент: Монография; Под редакцией А.А. Хадарцева, А.А. Яшина. Москва-Тверь-Тула, 2008.

14. Рукосуев Г.И., Копанев В.Т., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Магнитотерапевтическая установка // Патент № 2084247. Бюл. № 20 от 20.07.97. 1997.

15. Титков С.И., Протопопов А.А., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Способ переноса энергоинформационных характеристик эталонного биообъекта на интактный биообъект // Патент № 2183483. Бюл. 17 от 20.06.02. 2002.

16. Царегородцев И.А., Субботина Т.И., Яшин С.А., Яшин А.А. Совмещенная магнито-крайневысокочастотная терапевтическая установка // Патент РФ № 2214290. Бюл. № 29 от 20.10.2003.

17. Царегородцев И.А., Субботина Т.И., Яшин С.А., Яшин А.А. Устройство для автоматизированного съема и обработки информации о электромагнитном поле биообъекта // Патент РФ № 2201132. Бюл. № 9 от 27.03.2003.

18. Яшин А.А. Пристрій для нормалізації фізіологічного і функціонального стану людини // Патент Украины № 96225, Бюл. №5, 2015.

19. Яшин А.А. Способ коррекции физиологического и функционального состояния человека // Патент Украины № 87814, Бюл. №4, 2014.

20. Яшин А.А. Информационная виртуальная реальность. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2003. 244 с.

21. Яшин А.А. Информационно-полевая самоорганизация биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 1. С. 30–36.

na TI, Khadartsev AA, Yashin SA, Yashin AA. Elektromagnitoterapiya v stomatologii: biofizicheskie modeli, apparatura i klinicheskiy eksperiment [Electromagnetotherapy in stomatology: biophysical models, equipment and clinical experiment]: Monografiya; Pod redaktsiey A.A. Khadartseva, A.A. Yashina. Moskva-Tver'-Tula; 2008. Russian.

Rukosuev GI, Kopanev VT, Khadartsev AA, Yashin AA; inventors. Magnitoterapevticheskaya ustanovka [Magnetotherapeutic device]. Russian Federation patent RU № 2084247; 1997. Russian.

Titkov SI, Protopopov AA, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA; inventors. Sposob perenosa energo- informatsionnykh kharakteristik etalonnogo bioob"ekta na intaktnyy bioob"ekt [A method for transferring the energy-information characteristics of a reference bioobject to an intact bioobject]. Russian Federation patent RU № 2183483; 2002. Russian.

Tsaregorodtsev IA, Subbotina TI, Yashin SA, Yashin AA; inventors. Sovmeshchennaya magnito-kraynevysokochastotnaya terapevticheskaya ustanovka [Combined magneto-ultrahigh-frequency therapeutic device]. Russian Federation patent RU № 2214290; 2003. Russian.

Tsaregorodtsev IA, Subbotina TI, Yashin SA, Yashin AA; inventors. Ustroystvo dlya avtomatizirovannogo s"ema i obrabotki informatsii o elektromagnitnom pole bioob"ekta [Device for automated removal and processing of information on the electromagnetic field of a bioobject]. Russian Federation patent RU № 2201132; 2003. Russian.

Yashin AA; inventors. Pristriy dlya normalizatsiï fiziologichnogo i funktsional'nogo stanu lyudini [Pristriy dlya normalizatsii fiziologichnogo i functtsional'nogo stanu cheloveni]. Ukraina patent № 96225; 2015.

Yashin AA; inventors. Sposob korrektsii fiziologicheskogo i funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka [Method of correction of the physiological and functional state of a person]. Ukraina patent № 87814; 2014.

Yashin AA. Informatsionnaya virtual'naya real'nost' [Information virtual reality]. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2003. Russian.

Yashin AA. Informatsionno-polevaya samoorganizatsiya biosistem [Information-field self-organization of biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(1):30-6. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 152–157

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 152–157

УДК: 615.277.3 DOI: 12737/25252

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА МЕТОДОМ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ

Н.А. ПЯТАЕВ[*], А.В. ЗАБОРОВСКИЙ[**], К.Г. ГУРЕВИЧ[**], П.С. ПЕТРОВ[*], А.В. КОКОРЕВ[***], С.А. ФИРСТОВ[*], Е.П. БРОДОВСКАЯ[*], Л.А. ТАРАРИНА[**], Д.В. ЮНИНА[**]

[*]ФГБОУ ВО НИ МГУ им. Н.П. Огарёва, ул. Большевистская, 68, Саранск, 430005, Россия, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru
[**]ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, 20, стр.1, Москва, 127473, Россия, e-mail: msmsu@msmsu.ru
[***] ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Студгородок, д.1, г. Обнинск, Калужская область, 249040, Россия, e-mail: info@iate.obninsk.ru

Аннотация. Для оптимизации получения модифицированных противоопухолевых препаратов при их экспериментальной разработке необходим эффективный метод очистки синтезированных комплексов от не включившегося препарата. В работе предлагается использовать метод ультрафильтрации при помощи разработанной полезной модели для синтеза конъюгатов химиопрепаратов с полимерными носителями, а также для выделения ультрафильтрата, содержащего химиопрепарат, из плазмы крови и гомогенатов органов для определения концентрации препарата. При синтезе противоопухолевой композиции на основе доксорубицина и анионного полимера декстран-сульфата были апробированы 2 метода: диализ и ультрафильтрация. Показано, что метод ультрафильтрации имеет преимущества перед диализом: больше вероятность сохранения ультраструктуры наночастиц, т.к. не происходит их набухания; можно получать концентрированные коллоидные растворы химиопрепарата. Кроме того, метод ультрафильтрации позволяет определять степень связывания химиопрепарата с белками крови. Устройство было использовано при получении ультрафильтрата для проведения анализа концентрации лекарственных препаратов в крови, в частности – при исследовании фармакокинетики нового противоопухолевого препарата Ормустин. Использование ультрафильтрации обеспечило эффективное выделение аналита из матрицы (плазмы крови и гомогенатов органов). Кроме того, использование разработанного метода позволило существенно снизить стоимость пробоподготовки.

Ключевые слова: ультрафильтрация, диализ, направленный транспорт химиопрепаратов, химиотерапия

OPTIMIZATION OF PRODUCTION OF MODIFIED ANTICANCER DRUGS FOR TARGETING TRANSPORT BY USING THE ULTRAFILTRATION TECHNOLOGY

N.A. PYATAEV[*], A.V. ZABOROVSKIY[**], K.G. GUREVICH[**], P.S. PETROV[*], A.V. KOKOREV[***], S.A. FIRSTOV[*], E.P. BRODOVSKAYA[*], L.A. TARARINA[**], D.V. YUNINA[**]

[*] Mordovia State N.P. Ogarev University, Bolshevist Street, 68, Saransk, 430005, Russia, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru
[**] Moscow State A.I. Evdokimov University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, Street Delegatskaya, 20, page 1, Moscow, 127473, Russia, e-mail: msmsu@msmsu.ru
[***]Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Studgorodok, 1, Obninsk, Kaluga region, 249040, Russia, e-mail: info@iate.obninsk.ru

Abstract. An effective method of purification of the synthesized complexes and removing of the excess drug is needed to optimize the production of modified anticancer drugs. The authors propose the ultrafiltration technology with the experimental device that was developed for the synthesis of conjugates of chemotherapeutic agents with polymeric carriers, as well for the separation of ultrafiltrate containing chemotherapeutic agents from plasma and organ homogenates for determining the concentration of the drug. Two

methods were tested during the synthesis of the antitumor composition based the doxorubicin and anionic polymer dextran sulfate: dialysis and ultrafiltration. It was shown that the ultrafiltration method has advantages over dialysis. An ultrafiltration provides a higher possibility of keeping the ultrastructure of nanoparticles, since they don't swell, and gives the opportunity to receive the concentrated colloidal solution of chemotherapeutic drug. In addition, the ultrafiltration allows to determining the degree of binding of chemotherapeutic drug with blood proteins. The device was used to obtain the ultrafiltrate to analyze the concentration of drugs in blood by HPLC, in particular - in the pharmacokinetic study of new anticancer drug the Ormustin. The use of ultrafiltration ensured effective isolation of the analyte from the matrix (plasma and organ homogenates) and substantial cost reduction for sample preparation.

Key words: ultrafiltration, dialysis, targeted drug delivery, chemotherapy.

Направленный транспорт лекарственных веществ – способ модификации известных лекарственных веществ для того, чтобы улучшить их поступление в ткани-мишени [4]. Наиболее активно разрабатывается направленный транспорт противоопухолевых препаратов, что позволяет снизить их токсичность и частоту побочных эффектов. Обычно в качестве носителей используются мицеллы (липосомы), наночастицы, биополимеры [1,5,8,9]. Число подобных носителей весьма ограничено, поэтому для большинства из них вопросы биобезопасности хорошо изучены [3]. Также изучены «старые» препараты, поэтому чаще всего проводится ограниченное изучение токсичности и эффективности модифицированного лекарственного средства («старый» препарат плюс носитель) [2,6].

При экспериментальной разработке модифицированных противоопухолевых препаратов встает задача оптимизации их получения. Одной из наиболее сложных задач является очистка синтезированных комплексов от невключившегося препарата. Как правило, для этих целей используются гель-фильтрация, диализ, ультрацентрифугирование и ультрафильтрация. При этом ультрафильтрация является щадящим методом очистки и позволяет сохранить как химический состав, так и физические свойства полученных наночастиц. Однако применяется она достаточно редко. Это связан с тем, что производительность традиционно применяемых устройств для ультрафильтрации низкая, так как фильтрационное давление генерируется путем создания вакуума в ячейке для сбора ультрафильтрата, в связи с чем оно по определению не может быть выше 1 атмосферы. Кроме того, традиционные методы требуют достаточно больших объемов исходных веществ – минимум 20 мл, что приводит к удорожанию получаемых в эксперименте веществ.

Цель исследования – разработка и проверка эффективности усовершенствованного устройства для ультрафильтрации жидкости, которое могло бы повысить эффективность выделения разрабатываемых модифицированных противоопухолевых препаратов для экспериментальных целей.

Материалы и методы исследования. Нами ранее разработана полезная модель «Устройство для ультрафильтрации жидкостей» [7], позволяющая обеспечивать эффективное разделение коллоидных и истинных растворов методом ультрафильтрации через полупроницаемую мембрану с заданным размером пор. Устройство состоит из корпуса, ультрафильтрационной ячейки, поддерживающей сетки, ультрафильтрационной мембраны, перемешивающего элемента, собирательной воронки, уплотнительной втулки с патрубком, держателя емкости для сбора фильтрата. В фильтрационную камеру устройства вносится раствор для фильтрации и перемешивающий элемент, соприкасающийся с поверхностью мембраны.К фильтрационной камере с помощью гибкого шланга подключен источник сжатого газа, а само устройство в процессе проведения фильтрации подвергается шейкированию в горизонтальной плоскости.

Схема устройства приведена на рис. 1. Устройство состоит из корпуса 1, ультрафильтрационной ячейки 2, поддерживающей сетки 3, ультрафильтрационной мембраны 4, собирательной воронки 5, уплотнительной втулки с патрубком 6, уплотнительных прокладок 7, держателя емкости для сбора фильтрата 8, емкости для сбора фильтрата 9 и перемешивающего элемента 10.

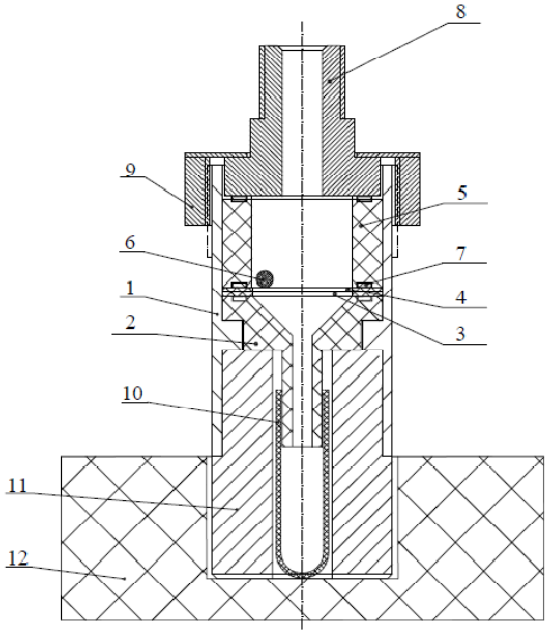

Рис. 1. Схема устройства

Корпус устройства и прижимная гайка изготовлены из алюминия. Ультрафильтрационная ячейка, собирательная воронка, уплотнительная втулка с патрубком изготовлены из фторопласта марки Ф-4. В торцевых поверхностях стенок ультрафильтрационной ячейки выполнены углубления для установки уплотнительных прокладок. Поддерживающая сетка и ультрафильтрационная мембрана являются одноразовыми элементами. Сетка выполнена из капрона, имеющего сетчатую структуру с размером ячеек не более 1 мм. Фильтрационная мембрана может быть выполнена из купрофана или другого материала с заданным размером пор. Перемешивающий элемент представляет собой шарик из стекла. В качестве емкости для сбора фильтрата использована пробирка типа «эппендорф».

Для фильтрации раствора осуществляются следующие действия. В корпус последовательно вставляются: собирательная воронка, поддерживающая сетка, фильтрационная мембрана, фильтрационная ячейка с уплотнительными прокладками, уплотнительная втулка с патрубком. После этого уплотнительная втулка фиксируется прижимной гайкой. На корпусе закрепляется держатель емкости для сбора фильтрата с емкостью. Устройство закрепляется в вертикальном положении, после чего в фильтрационную камеру через патрубок уплотнительной втулки вводится разделяемый раствор или смесь и вносится перемешивающий элемент. К патрубку уплотнительной втулки с помощью гибкого шланга герметично присоединяется источник сжатого газа (аргон) с давлением до 4 атмосфер. Устройство закрепляется вертикально на платформе вортекса и подвергается шейкированию в горизонтальной плоскости с частотой 100-200 Гц и амплитудой 2-5 мм. в течение времени, необходимого для проведения ультрафильтрации. По окончании процедуры фильтрации последовательно отключается источник колебаний, источник сжатого газа, отсоединяется держатель емкости с фильтратом, и из него извлекается емкость с фильтратом.

Результаты и их обсуждение. Разработанное устройство для ультрафильтрации было использовано при синтезе противоопухолевой композиции на основе доксорубицина и анионного полимера декстран-сульфата на этапе удаления несвязанного доксорубицина при его включении в наночастицы (заявка на изобретение *RU* № 2016119268 «Противоопухолевый химиопрепарат»). Суть изобретения заключается в получении наночастиц диаметром 250-300 нм, состоящих их полимера (декстран-сульфата) и противоопухолевого химиопрепарата доксорубицин. Полученные частицы отличаются большей противоопухолевой активностью по сравнению с «чистым» химиопрепаратом. На этапе очистки полученных частиц от невключившегося препарата были апробированы 2 метода: диализ и ультрафильтрация с использованием разработанного устройства. В таблице 1 приведены результаты сравнения эффективности очистки коллоидных наночастиц декстран-сульфат+доксорубицин от невключившегося доксорубицина при синтезе.

На рис. 2-3 приведены: 1) изменение общего содержания препарата в коллоиде (в % от исходного) и 2) изменение его концентрации. Видно, что по эффективности очистки (т.е. по удалению несвязанного препарата) оба метода одинаковы. При диализе получается менее концентрированный коллоидный раствор (т.к. водный раствор доксорубицина замещается диализующей жидкостью), а при ультрафильтрации получается более концентрированный раствор (т.к. уменьшается объем смеси). При этом увеличение концентрации препарата в коллоиде непропорционально уменьшению его объема.

Таблица 1

Сравнительная эффективность разделения декстран-доксорубицина от невключенного препарата

	Ультрафильтрация		Диализ	
	До начала процедуры очистки	По окончании процедуры очистки	До начала процедуры очистки	По окончании процедуры очистки
Размер частиц, нм	314±14	342±17	318±16	412±20
Концентрация доксорубицина в коллоиде, мг/мл	2,6±0,4	3,1±0,3	2,4±0,3	1,2±0,4
Объем смеси, %*	100	72	100	112

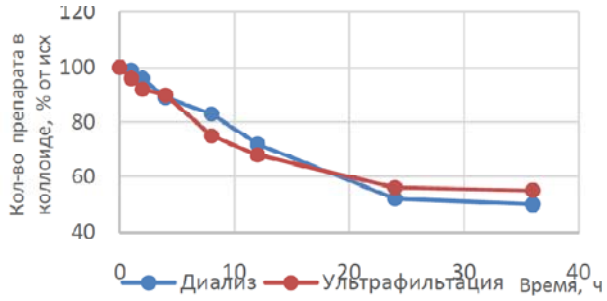

Рис. 2. Изменение общего содержания препарата в коллоиде (в % от исходного) в процессе проведения диализа и ультрафильтрации

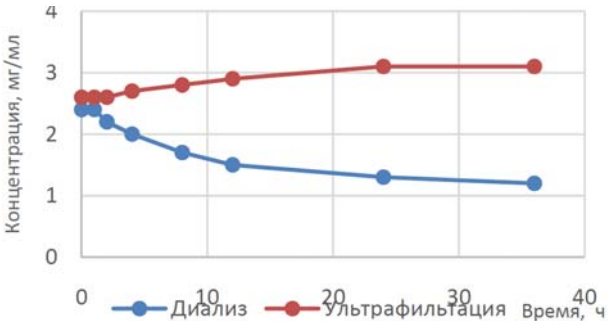

Рис. 3. Изменение концентрации препарата в коллоиде (в % от исходного) в процессе проведения диализа и ультрафильтрации

Метод ультрафильтрации показал следующие преимущества перед диализом: 1) значимая вероятность сохранения ультраструктуры наночастиц, т.к. не происходит их набухания. Это набухание может происходить из-за того, что при диализе частицы всегда находятся в избытке воды, а при фильтрации почти вся свободная вода удаляется; 2) можно получать концентрированные коллоидные растворы химиопрепарата.

Кроме того, наш метод ультрафильтрации был апробирован для выделения безбелковой фракции из плазмы и гомогенатов органов для определения концентрации препарата в них при исследовании фармакокинетики. В предварительных экспериментах разработанная полезная модель показала высокую эффективность в разделении малых объемов высококонцентрированных белковых растворов, в частности плазмы человеческой крови. Выход ультрафильтрата достигал 60% от исходного объема плазмы. Устройство было использовано при получении ультрафильтрата для проведения анализа концентрации лекарственных препаратов в крови, в частности – при исследовании фармакокинетики нового противоопухолевого препарата Ормустин (табл. 2) [10]. Данный препарат достаточно является достаточно сложным для выделения, так как он хорошо растворим в воде, и плохо – в органических растворителях (включая ацетонитрил). Кроме того, он очень нестабилен при комнатной температуре. В связи с этим жидкостная экстракция практически неэффективна, а при твердофазной экстракции отмечаются достаточно большие потери аналита. Использование же ультрафильтрации обеспечило эффективное выделение аналита из матрицы (плазмы крови и гомогенатов органов). Кроме того, использование разработанного метода позволило существенно снизить стоимость пробоподготовки. В табл. 2 приведены некоторые результаты применения метода ультрафильтрации при разработке метода детекции нового противоопухолевого препарата Ормустин.

Таблица 2

Сравнительная эффективность экстракции ормустина разными методами

	Степень экстракции, %	Стоимость Пробоподготовки (1 проба), руб.
Жидкостная экстракция	15,5±2,8	64
Твердофазная экстракция	61,3±3,7	192
Ультрафильтрация	87,0±3,3	68

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что применение метода ультрафильтрации для пробоподготовки при фарма-

кокинетических исследованиях целесообразно в том случае, если препарат отличится низкой стабильностью и имеет низкую растворимость в органических растворителях. Метод ультрафильтрации позволяет эффективно осуществлять: очистку конъюгатов химиопрепаратов с полимерами от свободного препарата и выделение ультрафильтрата, содержащего анолит, из плазмы крови и гомогенатов органов при фармакокинетических исследованиях.

Литература

1. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А., Чехонин В.П. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом // Вестник Российской академии медицинских наук. 2004. № 5. С. 42–47.

2. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Турелик М.П., Абрамов Н.В., Туранская С.П., Пилипчук Е.В., Чехун В.Ф., Лукьянова Н.Ю., Шпак А.П., Кордубан А.М. Проблема направленного транспорта лекарственных препаратов: состояние и перспективы // Хімія, фізика та технологія поверхні. 2011. Т. 2, № 4. С. 461–469.

3. Зырняева Н.Н., Минаева О.В., Бродовская Е.П., Столяров Г.С., Фирстов С.А., Заборовский А.В., Шемсутдинова Е.Э.Сравнительная эффективность некоторых методов таргетной химиотерапии при экспериментальной карциноме РС-1 у крыс // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6-0. С. 76.

4. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н.Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2012. № 9. С. 46–55.

5. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Заборовский А.В., Кокорев А.В., Минаева О.В., Зырняева Н.А., Кладиев А.А., Бычковский П.П., Ревтович М.Ю. Эффективность комбинации свободной и полимер-связанной форм проспидина с доксорубицином у крыс с асцидной гепатомой Зайдела // Хим-фарм. Журнал. 2014. Т. 48, № 11. С. 96–100.

6. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Скопин П.И., Минаева О.В. Таргетная фармакотерапия в онкологии // Медицина критических состояний. 2010. № 5. С.3.

7. Пятаев Н.А., Минаева О.В., Петров П.С., Кокорев А.В., Гуревич К.Г., Заборовский А.В. Устройство для ультрафильтрации жидкостей // Патент на полезную модель RUS 154660 26.11.2014.

8. Санжаков М.А., Игнатов Д.В., Кострюкова Л.В., Дружиловская О.С., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Ипатова О.М. Изучение свойств лекарственных композиций доксорубицина в составе колло-

References

Berezov TT, Yaglova NV, Dmitrieva TB, Zhirkov YuA, Chekhonin VP. Napravlennyy transport lekarstvennykh sredstv s pomoshch'yu liposom [Directional transport of drugs with liposomes]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2004;5:42-7. Russian.

Gorbik PP, Petranovskaya AL, Turelik MP, Abramov NV, Turanskaya SP, Pilipchuk EV, Chekhun VF, Luk'yanova NYu, Shpak AP, Korduban AM. Problema napravlennogo transporta lekarstvennykh preparatov: sostoyanie i perspektivy [The problem of drug directional transport: the state and prospects].Khimiya, fizika ta tekhnologiya poverkhni. 2011;2(4):461-9. Russian.

Zyrnyaeva NN, Minaeva OV, Brodovskaya EP, Stolyarov GS, Firstov SA, Zaborovskiy AV, Shemsutdinova EE.Sravnitel'naya effektivnost' nekotorykh metodov targetnoy khimioterapii pri eksperimental'noy kartsinome RS-1 u krys [Comparative efficacy of some methods of targeted chemotherapy in experimental carcinoma RS-1 in rats]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;6-0:76. Russian.

Ivonin AG, Pimenov EV, Oborin VA, Devrishov DA, Kopylov SN. Napravlennyy transport lekarstvennykh preparatov: sovremennoe sostoyanie voprosa i perspektivy [Directional transport of medicines: the current state of the issue and prospects]. Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN. 2012;9:46-55. Russian.

Pyataev NA, Gurevich KG, Zaborovskiy AV, Kokorev AV, Minaeva OV, Zyrnyaeva NA, Kladiev AA, Bychkovskiy PP, Revtovich MYu. Effektivnost' kombinatsii svobodnoy i polimer-svyazannoy form prospidina s doksorubitsinom u krys s astsidnoy gepatomoy Zaydela [Efficacy of combination of free and polymer-bound forms of prospidin with doxorubicin in rats with ascidic hepatoma of Zaidel]. Khim-farm. Zhurnal. 2014;48(11):96-100. Russian.

Pyataev NA, Gurevich KG, Skopin PI, Minaeva OV. Targetnaya farmakoterapiya v onkologii [Targeted pharmacotherapy in oncology]. Meditsina kriticheskikh sostoyaniy. 2010;5:3. Russian.

Pyataev NA, Minaeva OV, Petrov PS, Kokorev AV, Gurevich KG, Zaborovskiy AV; inventors. Ustroystvo dlya ul'trafil'tratsii zhidkostey [Device for ultrafiltration of liquids]. Russian Federatiob patent RU 154660; 2014. Russian.

Sanzhakov MA, Ignatov DV, Kostryukova LV, Druzhilovskaya OS, Medvedeva NV, Prozorovskiy VN, Ipatova OM. Izuchenie svoystv lekarstvennykh kompozitsiy doksorubitsina v sostave kolloidnykh nanochastits

идных наночастиц с адресным фрагментом в экспериментах in vivo // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, вып. 2. С. 150–153.

9. Яббаров Н.Г., Посыпанова Г.А., Воронцов Е.А., Попова О.Н., Северин Е.С. Направленный транспорт доксорубицина . Сиситема доставки на основе РАМАМ дендримеров // Биохимия. 2013. Т. 78, № 8. С. 1128–1140.

10. Pyataev N.A., Petrov P.S., Burtasov A.A., Minaeva O.V., Kulikov O.A., Gurevich K.G., Zaborovskii A.V., Krasnov V.P., Kokorev A.V., Stolyarov G.S., Zyrnyaeva N.N.. Method Development for Quantitative Determination of Ormustine in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography with Mass-Spectrometric Detection // Pharmateutical Chemistry J. 2016. Vol. 49. P. 838.

s adresnym fragmentom v eksperimentakh in vivo [Study of the properties of doxorubicin drug compositions in colloidal nanoparticles with an address fragment in vivo]. Biomeditsinskaya khimiya. 2016;62(2):150-3. Russian.
Yabbarov NG, Posypanova GA, Vorontsov EA, Popova ON, Severin ES. Napravlennyy transport doksorubitsina. Sisitema dostavki na osnove RAMAM dendrimerov [Directional transport of doxorubicin. The delivery system based on RAMAM dendrimers]. Biokhimiya. 2013;78(8):1128-40. Russian.
Pyataev NA, Petrov PS, Burtasov AA, Minaeva OV, Kulikov OA, Gurevich KG, Zaborovskii AV, Krasnov VP, Kokorev AV, Stolyarov GS, Zyrnyaeva NN. Method Development for Quantitative Determination of Ormustine in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography with Mass-Spectrometric Detection. Pharmateutical Chemistry J. 2016;49:838.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 158–167
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 158–167

УДК: 577.3 DOI: 12737/25253

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА АБСТРАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БИОФИЗИКИ В МЕДИЦИНЕ

В.М. ЕСЬКОВ, О.Е. ФИЛАТОВА, В.В. ПОЛУХИН

БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Рассматриваются основные абстракции из физики (материальная точка, траектория, статистическая функция $f(x_i)$, энтропия E) и возможности их применения в изучении различных объектов живой природы. В первую очередь это касается медицины, биологии, психологии, где наблюдается непрерывная хаотическая динамика любых параметров x_i, описывающих гомеостаз в норме и при патологии (нет стационарных значений в виде $dx/dt=0$ или $x_i=const$). Одновременно показывается и отсутствие статистической устойчивости для сложных биосистем (*complexity*). Последнее приводит нас к неопределенности 2-го типа и к необходимости рассчитывать параметры *квазиаттракторов*. Если статистическая функция $f(x_i)$ для одного и того же человека (находящегося вы неизменном состоянии, в одном гомеостазе) показывают хаотические изменения ($f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$), то параметры квазиаттракторов, наоборот, сохраняются в рамках стохастики и в рамках новой теории хаоса-самоорганизации. Возникают другие абстракции (квазиаттракторы, неопределенности 1-го и 2-го типа) и другие законы поведения x_i. Одновременно иным образом ведет себя и энтропия E.

Ключевые слова: хаос, сложность, самоорганизация.

PROBLEM OF A CHOICE OF ABSTRACTIONS: APPLICATION THE BIOPHYSICS IN MEDICINE

V.M. ESKOV, O.E. FILATOVA, V.V. POLUKHIN

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

Abstract. The basic abstractions of physics (material point, trajectory, statistical function $f(x_i)$, entropy E) and their application in study of various objects of nature are being under discussion. First of all it concerns medicine, biology, psychology, where there is continuous chaotic dynamics for any of the parameters x_i that describe homeostasis in norm and at a pathology (no stationary values in the form $dx/dt=0$ or $x_i=const$). At the same time the lack of statistical robustness for complex biological systems (complexity) has been showed. This leads us to uncertainty of the 2nd type and to the need to calculate the parameters of quasi-attractors. If the statistical function $f(x_i)$ for one person (reside in an unaltered state and within the homeostasis) shows chaotic changes ($f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$), the parameters of quasi-attractor, by contrast, remain within the stochastic as well as in the new theory of chaos self-organization. There are other abstractions (quasi-attractor, the uncertainty of the 1st and 2nd type) and other laws of conduction of x_i. At the same time the entropy E behaves otherwise.

Key words: chaos, complexity, self-organization.

Введение. В современной физике и математике несколько столетий существует абстракции, которые отсутствуют в реальной природе. Мы активно пользуемся понятием точки (материальной точки в физике), линиями, физическими телами (состоящими из точек), уравнениями, которые описывают движение этих точек и тел, но при этом мы понимаем границу абстракции, границу применения этих абстракций. В квантовой механике нам тоже пришлось перейти уже от понятия материальной точки (квантовой частицы) к принципу неопределенности Гейзенберга. В этом случае мы не оперируем с точными значениями сопряженных величин (например, координатой $x=x_1(t)$) и импульсом $x_2(t)$, а работаем с неравенствами. Однако, любое неравенство сразу допускает множество значений переменной $x(t)$, а это рождает неопределенность в значениях x [1,4,5,9,12].

Использование абстракций на макроуровне уместно до тех пор, пока мы не переходим на

микроуровень, где определенность теряется и появляется принципиальная неопределенность. От этой неопределенности невозможно избавиться и сейчас физика и математика вполне успешно используют понятия вероятности. Например, в квантовой механике ввели новые функции φ и матрицы плотности для описания различных квантовых объектов. На макроуровне классическая механика и функциональный анализ остаются незыблемым фундаментом всей науки. Это создает определенную иллюзию успешности применения уравнений и даже статистических функций распределения *f(x)* в описании сложных биосистем (*complexity*) [3,4,7,8,10,11,14,17,18,20].

Последние 50-60 лет целый ряд ученых подходили к границам применимости функционального анализа в описании биосистем, но никто эту границу так и не перешел. В своем известном произведении «Конец определенности. Время, хаос и новые законы природы» [23] *I.R. Prigogine* впервые однозначно декларировал окончание детерминизма и в описании *complexity* (сложных биосистем), но сам эту границу нобелевский лауреат не перешел и остался в пределах стохастики и динамического хаоса Лоренца. Вместе с тем реальные биосистемы обладают столь необыкновенными математическими (и физическими) свойствами, что их крайне сложно становится теперь описывать в рамках и детерминизма (функциональный анализ), и стохастики (вместе с динамическим хаосом Лоренца) [6-8,10,11]. Неопределенность биосистем (*complexity*) выходит сейчас за границы *детерминистской и стохастической науки* (ДСН) и мы вынуждены уходить в область хаоса при описании *complexity* [3,6-8,10-12,14,17-21].

Каковы же реальные особенности *систем третьего типа* (СТТ) по *W. Weaver* [24], *complexity* по *I.R. Prigogine* [23] и эмерджентных систем по *J.I. Weller* [25]? Чем эти системы – СТТ, которые сейчас мы обозначаем как гомеостатические системы [3-12,14], отличаются от всех известных современной физики и техники объектов (систем, предметов, явлений)? Что такого особого в динамике поведения СТТ-*complexity*, почему их невозможно изучать в рамках законов и понятий современной ДСН? Почему эти объекты и системы требуют других понятий, определений и законов их поведения? Ответы на эти вопросы скрыты в фундаментальных понятиях (и законах) движения и покоя, в неопределенностях 1-го и 2-го типов, которые сейчас изучаются в современной физике и биофизике, в новой трактовке традиционных понятий точки, скорости, подобия и неизменности (стационарности), в новой трактовке понятия гомеостаза и эволюции [1,5-9,12].

Рассмотрим основные проблемы, которые возникают, если мы будем и дальше применять в биомедицине устоявшиеся понятия точки, линии, стационарности и определенности (или неопределенности) в динамике поведения СТТ-*complexity*, гомеостатичных систем, с позиций традиционной ДСН.

Понятие точки и стационарности (неизменности) для СТТ-*complexity* с позиций ДСН с позиций ДСН. Поскольку в классической механике (а это основа физики, которая имеет тысячелетнюю историю, начиная с Архимеда) одним из основных понятий является точка, то мы и начнем рассмотрение новой *теории хаоса – самоорганизации* (ТХС) с этого старого понятия – точки. Очевидно, что любой биообъект невозможно представить точкой, т.к. всегда имеется некоторые размеры у клетки, организма (тела человека, например) и целой популяции (она занимает некоторый ареал). Абстрактно можно считать эти объекты (клетка, человек, экосистема) точками, но это будет очень грубая абстракция, и мы от нее отказываемся в ТХС [2,4,5,8-12].

С другой стороны, все эти биосистемы являются сложными динамическими системами и у них имеются различные характеристики x_i (вес, объем, скорость движения, химический состав и т.д.), которые можно сгруппировать в виде некоторого вектора состояний $x=x(t)=(x_1, x_2, \ldots x_m)^T$ в некотором абстрактном *фазовом пространстве состояний* (ФПС), размерность которого будет *m*. Отметим, что любое биологическое тело, как физическая точка, всегда имеет некоторую координату $x_i(t)$ в нашем физическом пространстве (в общем случае это координаты *x, y, z*) и у этой одной координаты x_1 можно определить скорость ее изменения $x_2=x_2(t)=dx_i/dt$ и ускорение $x_3=dx_2/dt$. Все эти три фазовые координаты x_1, x_2 и x_3 образуют трехмерное фазовое пространство (m=3) и в этом ФПС можно рассматривать движение тела (биообъекта) как движение материальной точки. Именно это мы сейчас и будем делать в новой биомеханике [1,4,12,15], где достаточно иметь

только вектор $x(t)=(x_1, x_2)^T$, т.е. будем использовать фазовую плоскость.

В более общем случае, фазовыми координатами уже будут реальные (физические) координаты вектора $x=x(t)=(x_1, x_2,x_3)^T$, который будет описывать движение клетки или тела человека в реальном пространстве. А эти x_i будут описывать реальные (в биологии, химии, медицине при патологии) состояния организма (например, человека) в некотором m-мерном ФПС. Например, в медицине, в простейшем случае, такими состояниями будут: температура тела человека $x_1=T$°C, его частота сердечных сокращений (ЧСС) $x_2=x_2(t)$, диастолическое артериальное давление x_3 – ДАД и систолическое давление x_4 – САД. Это уже будут динамические переменные физиологического состояния (не физического, как для вектора $(x_1, x_2)^T$, и это будут фазовые координаты биосистемы в ФПС [2,4-9,12]).

По таким четырем фазовым координатам, можно определить состояние организма конкретного человека в ФПС (и реально, в медицине). Если у человека x_1=39°C, или $x_2(t)$=30, или x_3=20, или x_4=240, то вам реально могут выписать листок временной нетрудоспособности (освободят от работы) или срочно направят на обследование. Эти координаты всего вектора $x(t)=(x_1, x_2,x_3,x_4)^T$ выходят очень далеко за параметры средних значений (нормогенеза) и вполне вероятно, что у человека развивается патологический процесс в организме. Сигналом такой патологии является уход этого четырехмерного (m=4) вектора состояния организма в другую область ФПС, назовем ее *квазиаттрактор* (КА) патогенеза, где организм долго не может пребывать (нельзя год иметь x_1=39^{0}C).

В этих случаях мы говорим всего об одной точке вектора $x(t)$ в таком четырехмерном ФПС. Таким образом, сейчас, в рамках новой ТХС, мы можем говорить об абстрактных точках, которые реально описывают фактическое состояние биосистемы (у нас – это гомеостаз организма). Однако, мы сейчас будем употреблять слово «условно» и эта условность не носит характер условности *материальной точки* (МТ) в физике. В физике МТ действительно условна, т.к. тело в реальном физическом пространстве не может занимать конкретную (одну) координату (x_i, y_i, z_i), тело всегда имеет размеры и определяется в физическом трехмерном пространстве размерами $\Delta x_1, \Delta y_1, \Delta z_1$ (в данный момент времени t_1). Эта область $v=\Delta x_1 \cdot \Delta y_1 \cdot \Delta z_{1\,s}$ в реальном пространстве ограничивает положение тела, а в ФПС, в ограниченном пространстве (объеме ФПС), мы уже точно знаем, что тело движется, его вектор $x(t)$ внутри КА.

Таким образом, если мы говорим об абстракции МТ в физике, то абстрактно (гипотетически) сжимаем в точку реальные отрезки (размеры тела в пространстве x, y, z), т.е. $\Delta x_1 \to x_1$, $\Delta y_1 \to y_1$ и $\Delta z_1 \to z_1$. Сразу возникает проблема, что считать этими гипотетическими координатами x_1, y_1, z_1? Куда сжимаются отрезки в реальном физическом пространстве? Напомним, что, если мы имеем дело со стохастикой, то анализируем статистические характеристики (статистическое математическое ожидание $<x_1>$, дисперсии D_x и т.д.), или их аналоги для непараметрических распределений (медианы, моды, центильные оценки и т.д.). В таком случае имеются некоторые механизмы сжатия такой неопределенности и получения некоторой «точки» (общей цифры) для каждой координаты x. Для ФПС мы будем говорить о сжатии Δx_i в некоторою точку – координату центра отрезка Δx_i, например, но эта точка имеет мало информации, нам необходимы параметры КА [1,3,8,10,11,14,15].

Что мы в этом случае имеем в биомедицине, экологии, психологии и др. неточных науках (социология, политология и т.д.). Как нам можно сжать информацию до «точки»? Последние 100-150 лет вся биомедицина (и др. «науки») использовали традиционный математический аппарат в виде теории вероятности и математической статистики. В рамках такого аппарата мы работаем с выборками x_i всего *вектора состояния организма человека* (ВСОЧ) в виде $x=x(t)=(x_1, x_2,\dots x_m)^T$, где каждый человек в данный момент времени $t=t_0$) будет представлен конкретной точкой $x(t_0)$ в ФПС [4-9,12].

Именно этой (одной!) точкой, как абстрактной характеристикой состояния организма человека (т.е. ВСОЧ), сейчас активно и повсеместно пользуется вся медицина. Пациент пришел к врачу на прием и он один раз у него измерит температуру тела x_1, x_2 – ЧСС и т.д. один раз сдаст анализы (если они среднестатистические) и т.д. Все произойдет один раз. В более широком смысле у человека будут что-то наблюдать более длительно и получать некоторую выборку, для которой найдут ее статистические характеристики ($<x>$, D_x и т.д.). Стати-

стикой медицина пользуется, но реже (нет массовости), чем разовыми (единичными) измерениями. Для каждого человека (со средним образованием) понятно, что одна точка x_1 не может представлять всю выборку x_i, но врачу достаточно этой информации (о том, что конкретное x_i не попало в V патологии в ФПС, например, температура тела не выше 37^0C).

Подчеркнем, что в случае одной точки $x(t_0)$ в ФПС и в случае со статистикой (в этом случае получается одна выборка координат x_i) – мы будем иметь некоторое разовое (для конкретного $t=t_0$ или для конкретного интервала времени Δt_0) представление о динамике поведения очень сложного объекта: гомеостаза организма конкретного человека в ФПС. Представление одной точкой $x(t_0)$ или одной выборкой в ФПС конкретного человека до настоящего времени всех вроде устраивало (так живет медицина). Но с математической точки зрения это абсурд, чепуха.

Действительно, если мы твердо знаем, что одна точка не имеет информационного значения (т.к. мы должны иметь дело только с распределением, с выборкой), то судить о состоянии организма человека по одной точке $x(t_0)$ это все равно, что утверждать: $x(t_0)$ является математическим ожиданием $<x>$ (или медианой). Для математики это очень грубые утверждения и оно гораздо хуже, чем утверждение для физики: клетка – это математическая точка. С какой-то вероятностью можно утверждать (если нам известна выборка), что $x(t_0)$ попало в доверительный интервал $<\Delta x>$ или в интервал одной сигмы. Но говорить, что $x(t_0)= <x>$ – это очень грубо. Но медицину это устраивает (может по этой причине и смертность на Земле такая высокая?). Информация о том, что x_i не попадает в область V ФПС, где находится человек с патологией – это уже информация (полезная, но не точная!).

Другое дело, если мы описываем выборки и в рамках стохастики нашли статистические функции распределения $f(x)$, их статистические характеристики и т.д. Здесь математики (и физики, биологи) успокаиваются, все нормально, мы имеем обычный для физики объект, найдены статистические функции $f(x)$. Так это было до начала 21-го века, до момента появления ТХС и третьей парадигмы естествознания. В ТХС, в отличие от «Конца определенности…» [23] *I.R. Prigogine* (который говорил о конце детерминизма в изучении СТТ-*complexity*), мы сейчас говорим о конце определенности в отношение стохастики (и теории динамического хаоса). Наступает конец определенности для стохастики в ее описание сложных биосистем и это означает конец определенности для всей ДСН. Если мы будем отказываться от статистических функций $f(x)$, их числовых характеристик – *спектральных плотностей сигнала* (СПС), автокорреляции $A(t)$ и т.д., то мы выйдем за пределы современной ДСН [3,8,10-12,17-20].

Этот *конец* определенности связан с особыми свойствами самих биосистем (*complexity)*, тогда не только точка $x(t_0)$ не может представлять состояние гомеостатической системы – СТТ (ее гомеостаз), но и любая выборка x_i начинает демонстрировать хаотическую динамику своих статистических функций распределения $f(x)$ спектральных плоскостей сигнала, автокорреляцией и различных других статистических характеристик. Математически это означает следующее: как одна точка $x(t_0)$ не может представлять всю возможную выборку параметров x_i всего вектора состояния $x(t)$ для СТТ, так и любая (одна) выборка параметра x_i, т.е. любых x_i всего $x(t)$, не может представлять гомеостаз СТТ. Любая разовая $f(x_i)$ не может представлять весь хаотический калейдоскоп всех $f_i(x_i)$ для СТТ, находящейся в одном гомеостазе.

Это означает отсутствие статистической устойчивости статистических функций распределения $f(x)$ для любых x_i, образующих весь вектор $x(t)$ в ФПС. Если одна точка в ФПС в виде $x(t)$ не представляет все многообразие динамики поведения СТТ, что фактически, пытался сказать *I.R. Prigogine* в своей итоговой монографии «Конец определенности. Время, хаос и новые законы природы» [23], то мы сейчас говорим о том, что одна выборка x_i, ее $f(x)$, ее статистические характеристики (СПС, $A(t)$, фрактальные размерности) не могут представлять гомеостаз СТТ. Это пытался сформулировать в 30-х годах *W.B. Cannon* (давая определение гомеостаза) и П.И. Анохин, формулируя основные представления о *функциональных системах организма* (ФСО) человека [4,5,8-12,17,18,20] (там он говорил о полезном для организма эффекте, т.е. фактически о поддержании неизменного гомеостаза). Однако оба эти физиолога не давали определения гомеостаза, не представляли качественно его возможную (хаотическую) динамику в ФПС, как мы сейчас это делаем в ТХС, в новой теории гомеостатических

систем. Оба физиолога никакой количественной меры своему (особому) пониманию неустойчивости гомеостаза и ФСО не представили (как понятия и как свойства СТТ). СТТ-*complexity* пытались описать в рамках динамического хаоса (гипотеза *I.R. Prigogine*, *J.A. Wheeler*, *M. Gell-Mann*), но это было ошибкой. Были просто ощущения неустойчивости x_i, описывающих гомеостатические систему (любая ФСО – это базовый представитель гомеостатических систем). Более того, спустя 10 лет в 1947 г. Н.А. Бернштейн тоже пытался это доказать, выдвинув гипотезу о «повторении без повторений» в организации движений, но остался на тех же позициях, что и П.К. Анохин, *W.B. Cannon*, т.е. на позициях стохастики и всей ДСН, они не представили никаких доказательств особой (не стохастической) неустойчивости СТТ-*complexity*, гомеостатичных систем, ФСО – в виде *нервно-мышечной системы* (НМС) у Бернштейна. Вся современная биология, медицина, психология, экология (и т.д.) остаются в пределах ДСН, т.е. стохастики. Даже 50 лет спустя, в 1997 г. *I.R. Prigogine*, отрицая возможности детерминизма (именно это он обозначил как «конец определенности»), полностью полагался на реальность статистической устойчивости. Однако в ТХС мы говорим о том, что полученная выборка x_i и ее статистические характеристики (например статистическое математическое описание $<x^*>$) являются единичными и случайными величинами. Мы можем получать распределения $<x_j^*>$ для многих j-х ($j \geqslant 225$ у нас) повторов регистрации выборок x_i и при этом сами распределения (их статистические характеристики) оказываются хаотически изменяются (у них нет статистических повторов).

При таком хаосе $f(x)$, СПС, $A(t)$, $<x^*>$ и т.д. использовать любое $<x_j^*>$ для любой j-й выборки, это все равно, что говорить в стохастике (см. выше пример с медициной) о точке $x(t_0)$, которая якобы является средним значением x_i, т.е. утверждать, что $x(t_0)= <x_j^*>$ для любой j-й выборки (которую медики все-таки так и не определяют, а работают с разовыми измерениями $x(t_0)$. Очевидно, что если врач обходится одной точкой (считая, что $x(t_0)= <x_j^*>$), то можно говорить, что любая (одна!) выборка x_i показывает состояние диагностического признака x_i любого пациента. Именно это сейчас и происходит во всей медицине, что делает ее очень приближенной, тривиальной наукой, а также в биологии, психологии, экологии и т.д.

С математической точки зрения мы сейчас в театре абсурда. Одна точка представляет статистическое распределение (находимся на приеме у врача), и одно распределение (одна выборка) представляет гомеостаз *кардиореспираторной системы* (КРС) или *нервно-мышечной системы* (НМС) и других функций человека. Этот абсурд у нас продолжается уже 100-150 лет и мы с этим миримся, чтобы не разрушать стройное здание ДСН. Мы живем в мире иллюзий, в мире, который мы сами построили для себя (в первую очередь, это касается человека, его организма, психики, его социумов, экономика и биосферы Земли в целом). Этот вымышленный мир существует в угоду физике и математике, т.к. это точные науки и медицина уверена, если мы будем использовать методы этих наук (т.е. ДСН), то и сама медицина (психология, биология) тоже будут точными науками.

Мир иллюзий в изучении СТТ-*complexity* (гомеостатических систем) создан человеком и он базируется на абстракциях: одна точка – это статистическое математическое ожидание ($x(t_0)= <x_j^*>$), одна выборка, ее $f(x)$ – это реальное описание гомеостаза, динамики гомеостатических систем, СТТ-*complexity*. Все протекает по примитивному сценарию элементарного упрощения и тогда возникает вопрос: до каких пор это будет продолжаться? Когда физика и математика вступят в противоречие с реальными свойствами СТТ-*complexity*, где $dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$ и $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$? В реальном мире гомеостатических систем (биомедицинских систем в первую очередь) точные науки (физика и математика) не могут работать, они представляют разовые точки и разовые (уникальные) выборки [1-12,15].

Ответы на эти вопросы очень просты: это произойдет тогда, когда наука увидит выгоду в ТХС, третьей парадигме и откажется от своих иллюзий. Когда точка (одна) и облако (выборка, тоже одна) не будут (не смогут) являться характерными абстракциями в биомедицине, и врачи будут вынуждены перейти на индивидуальную медицину. В этом случае придется повторять измерения (одинаковые) у одного и того же человека и при этом мы не получим одинаковые значения $f(x)$, СПС и т.д. Все это легко изучить в задачах движения, т.е. в первую очередь в биомеханике, и затем можно перейти к

описанию движения и вектора состояние гомеостаза (для любых ФСО по П.К. Анохину). От реального физического движения $x=x(t)$ мы можем перейти к абстрактному движению $x(t)$ в ФПС, где время t будет отсутствовать (в явном виде), а мы будем наблюдать фазовую траекторию $x(t)$ в ФПС.

Это потребует пересмотра наших понятий и представлений о работе КРС, НМС, других регуляторных систем, но в первую очередь это коснется базовых принципов работы головного мозга и всей *центральной нервной системы* (ЦНС). Ведь именно ЦНС организует работа ФСО, гомеостаза всего организма и без изучения ЦНС мы не сможем показать принципы жизнедеятельности гомеостатических систем, эволюцию гомеостаза с возрастом, при развитии заболевания и дальнейшем выздоровлении (под действием лечебных мероприятий). Следовательно, это проблема всей медицины, геронтологии, экологии и психологии человека, всей биологии в целом [13,16,22].

Неустойчивость гомеостаза – это эволюция. Наступает эпоха понимания абсолютной неустойчивости и неопределенности любых живых (гомеостатических) систем. Это потребует, в первую очередь, пересмотра фундаментальных понятий и абстракций биомедицинских системах. Если реально любой биологический или психический параметр x_i всего вектора состояния биосистемы $x(t)$ в m-мерном ФПС демонстрирует вариацию, а мы довольствуемся только одной точкой $x(t_0)$ из целого отрезка $\Delta x_i^{П}$ на оси x_i, то сразу возникают математические вопросы: насколько это корректно (сжать Δx_i до одной (произвольной) точки $x_i(t_0)$, лежащей внутри Δx_i) ?

Если в медицине нам достаточно проверить, что $x_i(t_0)$ не принадлежит Δx_i, т. е. вариации $x_i^{П}$, которая соответствует патологии, то сразу возникает вопрос: а проверены остальные $x_i(i=1,2,...,m)$? Может для x_i мы попадем в патологический интервал $\Delta x_i^{П}$ и человек реально был больным (а мы его занесем в область саногенеза по одному параметру $x_i^{П}$, который мы сжали в точку)? Где граница на числа $j \in (1,m)$, сколько таких x_i необходимо регистрировать и изучать, если мы пренебрегаем вариаций Δx_i?

Где находится граница наших допущений, наших незнаний, а точнее нежелание знать о реальных изменениях всех x_i всего вектора $x(t)$? Очевидно там, где находится граница жизни и смерти конкретного пациента, для которого мы вариацию Δx_i сжимаем в точку $x(t_0)$ или огромный набор (хаотических) статистических функций распределений $f(x_i)$ заменяем одной (конкретной и уникальной) $f_j(x_i)$. При этом мы твердо уверены, что следующая выборка $f_{j+1}(x_i)$ не будет похожа на предыдущую, т.к. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ [1-12].

Игнорирование вариаций (одной выдержки) x_i, превращение выборки x_i в одну (случайную!) точку $x(t_0)$, приводит нас к ошибке (а какую вариацию из всех j-х надо сжимать в точку?). Выбор из множества (всех j-х) параметров x_i определенных в медицине, сейчас происходит хаотично (по догадке врача), хотя мы разработали строгую процедуру регистрирования динамических признаков x_i на базе ТХС (это один подход) и на базе *нейроэмуляторов* (НЭВМ) – это другой подход. Пока в медицине ни одним из этих подходов широко не пользуются. Все происходит в рамках озарения (догадки, опыта). В общем, все привыкли, что медицина – это искусство, а в искусстве есть народные артисты и дилетанты, а это уже лотерея для пациента.

Мы сейчас с легкостью используем одну точку $x(t)$ вместо необходимой выборки и одну выборку (уникальную неповторимую) из множества других выборок x_i для одного и того же пациента (в одном, неизменном гомеостазе). Пока врачей такая ситуация устраивает. Однако, если мы переходим на индивидуальную медицину, если мы будем повторять измерения любого динамичного признака x_i много раз и получать их (x_i) выборки, то мы сразу попадаем в область хаоса эффекта Еськова-Зинченко [17]. Здесь уже нельзя использовать одну выборку x_i, одну ее статистическую функцию $f(x_i)$, одну ее числовую характеристику (СПС, $A(t)$, фрактальные размерности и т.д.). Мы должны переходить в область третьей парадигмы, в область ТХС [7].

Тогда мы будем вынуждены рассчитывать облака x_i в ФПС (а не сжимать их в точку $x(t_0)$ и не представлять их статистическими функциями (разовыми) $f(x_i)$, находить КА, использовать НЭВМ для разрешения неопределенностей 1-го и 2-го типа и переходить в аппарат ТХС. Здесь уже возникают другие понятия стационарности (это уже не $dx/dt=0$ и $x_i=const$) в виде непрерывного хаотического движение вектора состояния биосистемы. Это движение $x(t)$ происходит в рамках КА и это уже определяет новое понятие гомеостаза. В этом понятии нет стационарных

режимов *x(t)*, т.е. $dx/dt \neq 0$ непрерывно, здесь нет статистической устойчивости выборок диагностических признаков x_i, т.к. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ для любых *j*-х выборок x_i (а если такое равенство и возникает, то частота такого события не превышает для тремора $P^*_{тр}<0{,}01$, а для *кардиоинтервалов* (КИ) $P_{КИ}<0{,}04$).

В качестве иллюстрации всему сказанному представим только одну матрицу парных сравнений выборок КИ (регистрация не менее 5 мин и число КИ $n \geqslant 300$). Легко видеть из табл., что число пар совпадений *k* выборок *k*=16, что значительно меньше доверительной вероятности β=0,95. Последняя используется в статистике при сравнении одинаковых событий (если из 100 испытаний число одинаковых будет более 95, то мы говорим о равенстве выборок). В табл. частота совпадения пар P^*=16/105, т.е. очень малая величина и говорить о повторении событий (совпадениях КИ) нет никакой возможности.

Таблица

Матрица парного сравнения выборок кардиоинтервалов испытуемого ГДВ (число повторов измерений *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0.05, число совпадений *k*=16)

	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**	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	**0.05**	0.00	0.00	0.00	0.00	**0.19**	**0.33**	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	**0.91**	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	**0.39**	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	**0.81**	**0.45**	0.00	0.00	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	0.00	**0.06**	0.00	**0.40**	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		**0.56**	**0.63**	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.84	0.00	0.01	0.56		0.00	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	**1.00**
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	**0.19**	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
15	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	

Более того, число пар КИ, которые совпадают (это означает, что такие две выборки можно отнести к одной генеральной совокупности), не превышает обычно 3 или 4. В этом случае мы имеем $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ и в табл. у нас всего таких пар k_{j+1}=3. В общем случае частота такого события $P^* \leqslant 0{,}04$. Следует отметить еще одну статистическую особенность для КРС: если мы возьмем группу из одинаковых по гомеостазу (и возрасту) людей, то число пар совпадений в группе из 15-ти человек ничем не будет отличаться от матрицы (и ее *k*) при 15-ти повторах выборок КИ у одного и того же человека.

Хаос КИ любого человека мало чем отличается от хаоса КИ группы людей. Как тогда вообще можно различать каждого человека в рамках стохастики? Их матрицы (для КИ) практически не различаются. Имеются различия в матрицах и их *k* для разных гомеостазов. Например, k_1 до нагрузки и k_2 после физической нагрузки. Или k_1 и k_2 для двух разных возрастных групп испытуемых, которые могут различаться.

В целом, статистика очень слабо выявляет различия гомеостаза КРС, НМС и других ФСО. Использование же расчетов КА (когда от условной точки мы переходим к облаку в ФПС) сразу нам показывает различия в гомеостазе здорового и больного человека, для двух разных возрастных групп, для людей, находящихся в различных физиологических состояниях.

Заключение. Подводя итог всему сказанному следует отметить: статистика в оценке параметров x_i, диагностических признаков, описывающих гомеостаз, демонстрирует весьма низкую эффективность в оценке гомеостаза. Более того, сейчас мы даем новое понимание гомеостаза, когда статистические функции выборок x_i для всего вектора *x(t)* демонстрируют непрерывный хаотический калейдоскоп статистических функций распределения $f(x_i)$. Тогда $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ с вероятностью $\beta \geqslant 0{,}95$ и это мы определяем как неопределенность 2-го типа (статистика не работает в оценке гомеостаза).

В этом случае невозможно описывать состояние биосистемы (СТТ-*complexity*) не только точкой $x(t_0)$ в ФПС, но и любой статистической функцией распределения $f(x_i)$. Наступил конец определенности для стохастики (это касается не только $f(x_i)$, но и СПС, *A(t)*, фрактальных размерностей и т.д.). Мы уходим в область хаоса и самоорганизации, где работам с квазиаттракторами, гомеостазом, эволюцией, СТТ и неопределенностями 1-го и 2-го типов.

Возникают другие абстракции (вместо точек, линий и статистических функций распределения *f(x)*, СПС и *A(t)* и т.д.). Возникает понятие квазиаттрактора, но это уже другая медицина, биология, психология. Это другой мир – мир живых, гомеостатических систем. В этом многомерном мире ФПС мы можем иным образом оценивать

статику (неизменность) и кинематику (движение КА в ФПС). В этом мире не работает термодинамика неравновесных систем *I.R. Prigogine*, а энтропия *E* Шеннона может вообще не изменяться (при переходе из одного гомеостаза в другой). ТХС – это другая наука с особым понятийным аппаратом и особыми абстракциями.

Литература

1. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая неустойчивость в динамике поведения сложных гомеостатических систем // Доклады академии наук. 2017. Т. 472, № 6. С. 642–644.

2. Горбунов Д.В., Клюс Л.Г., Алексенко Я.Ю., Ворошилова О.М. Энтропия в анализе параметров электроэнцефалограмм здорового человека и человека больного эпилепсией // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 4. С. 80–88.

3. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 168–176.

4. 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.

5. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Филатова Д.Ю. Сравнительная характеристика возрастных изменений сердечно-сосудистой системы населения севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 3. С. 15–20.

6. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю. Сложные системы в психофизиологии представляют эффект «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна // Российский психологический журнал. 2016. Т. 13, № 2. С. 205–224.

7. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движенй с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.

8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Основы физического (биофизического) понимания жизни // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 58–65.

9. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикова О.И. Нейроэмуляторы при идентификации параметров порядка в экологии человека //

References

Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stokhasticheskaya neustoychivost' v dinamike povedeniya slozhnykh gomeostaticheskikh sistem [Stochastic instability in the dynamics of behavior of complex homeostatic systems]. Doklady akademii nauk. 2017;472(6):642-4. Russian.

Gorbunov DV, Klyus LG, Aleksenko YaYu, Voroshilova OM. Entropiya v analize parametrov elektroentsefalogramm zdorovogo cheloveka i cheloveka bol'nogo epilepsiey [Entropy in the analysis of parameters of the electroencephalogram of a healthy person and a person with epilepsy]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;4:80-8. Russian.

Ec'kov VM, Ec'kov VV, Gavpilenko TV, Voxmina YuV. Fopmalizatsiya effekta «povtopenie bez povtopeniya» N.A. Bepnshteyna [Formalization of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Biofizika. 2017;62(1):168-76. Russian.

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;1:83-91. Russian.

Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Filatova DYu. Sravnitel'naya kharakteristika vozrastnykh izmeneniy serdechno-sosudistoy sistemy naseleniya severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):15-20. Russian.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Veraksa AN, Filatova DYu. Slozhnye sistemy v psikhofiziologii predstavlyayut effekt «povtorenie bez povtoreniy» N.A. Bernshteyna [Complex systems in psychophysiology represent the effect of "repetition without repetition." Bernstein]. Rossiyskiy psikhologicheskiy zhurnal. 2016;13(2):205-24. Russian.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheny s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of dvizheny from the positions of the theory of chaos – of self-organizing]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Osnovy fizicheskogo (biofizicheskogo) ponimaniya zhizni [Bases of the physical (biophysical) understanding of the life]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:58-65. Russian.

Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neyroemulyatory pri identifikatsii pa-rametrov poryadka v ekologii cheloveka [Neuroemulsifiers for

Экология человека. 2015. № 5. С. 57–64.

10. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Универсальность понятия «гомеостаз» // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 4 (4). С. 29–33.

11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Хаотический подход в новой интерпретации гомеостаза // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 3. С. 47–51.

12. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности кинематической характеристики вектора состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №1. С. 143–152.

13. Еськов В.М., Хадарцева А.А. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография. Самара: ООО «Офорт», 2005. 153 с.

14. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

15. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

16. 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., Тутаева 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.

17. Еськов В.М., Буданов В.Г., Стёпин В.С. Новые представления о гомеостазе и эволюции // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 52–58.

identification of order parameters in human ecology]. Ekologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA, Es'kov VV. Universal'nost' ponyatiya «gomeostaz» [The universality of the concept of "homeostasis"]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;4(4):29-33. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatov MA. Khaoticheskiy podkhod v novoy interpretatsii gomeostaza [Chaotic approach in the new interpretation of homeostasis]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2016;2(3):47-51. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA, Litovchenko OG. Problema otsenki effektivno-sti kinematicheskoy kharakteristiki vektora so-stoyaniya organizma [Estimation problem of the effec-tiveness of the kinematic characteristic of the state vector of the organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):143-52. Russian.

Es'kov VM, Khadartseva AA. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Ch. VI. Sistemnyy analiz i sintez v izuchenii yavleniy sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v usloviyakh sanogeneza i patogeneza: Monografiya [Systems analysis, control and information processing in biology and medicine. H. VI. Systems analysis and synthesis in the study of the phenomena of synergism during control of the homeostasis of organism under the conditions of sanogeneza and pathogenesis: Monograph]. Samara: OOO «Ofort»; 2005. Russian.

Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "Re-invasion without recurrence" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.

Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.

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.

Es'kov VM, Budanov VG, Stepin VS. Novye predstavleniya o gomeostaze i evolyutsii [New concepts of homeostasis and evolution]. Slozhnost'. Razum.

18. 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.

19. Филатова О.Е., Зинченко Ю.П., Еськов В.В., Стрельцова Т.В. Сознательное и бессознательное в организации движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 23–30.

20. Филатова О.Е., Русак С.Н., Майстренко Е.В., Добрынина И.Ю. Возрастная динамика параметров сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 2. С. 40–49.

21. Фудин Н.А., Еськов В.М., Белых Е.В., Троицкий А.С., Борисова О.Н. Избранные медицинские технологии в работе спортивного тренера (по материалам тульской и сургутской научных школ) // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 3. С. 56–61.

22. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика. / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ. Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 232 с.

23. Prigogine I., Stengers I. The End of Certainty, Time, Chaos and the New Laws of Nature. New York: Free Press, 1997.

24. Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544.

25. Wheeler J.A. Information, physics, quantum: the search for links. In Feyman and Computation: Exploring the Limits of Computers, ed A.J.G. Hey. Cambridge, MA: Perseus Books, 1999. 309 p.

Postneklassika. 2016;3:52-8. Russian.

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.

Filatova OE, Zinchenko YuP, Es'kov VV, Strel'tsova TV. Soznatel'noe i bessoznatel'noe v organizatsii dvizheniy [Conscious and unconscious in the organization of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:23-30. Russian.

Filatova OE, Rusak SN, Maystrenko EV, Dobrynina IYu. Vozrastnaya dinamika parametrov serdechnososudistoy sistemy naseleniya Severa RF [The dynamics of the parameters of the cardiovascular system of the population of the north RF dependent on age]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;2:40-9. Russian.

Fudin NA, Es'kov VM, Belykh EV, Troitskiy AS, Borisova ON. Izbrannye meditsinskie tekhnologii v rabote sportivnogo trenera (po materialam tul'skoy i surgutskoy nauchnykh shkol) [Selected medical technologies in the work of a sports coach (based on materials from the Tula and Surgut scientific schools)]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;3:56-61. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i prak-tika. Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU. Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

Prigogine I, Stengers I. The End of Certainty, Time, Chaos and the New Laws of Nature. New York: Free Press; 1997.

Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City. American Scientist. 1948;36:536-44.

Wheeler JA. Information, physics, quantum: the search for links. In Feyman and Computation: Exploring the Limits of Computers, ed A.J.G. Hey. Cambridge; MA: Perseus Books; 1999.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 168–172
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 168–172

Раздел VII

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 612.171.1 DOI: 12737/25254

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ЗА 2006-2016 ГОДЫ

Н.Н. ЦАРЕВ

Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия, тел.: +7 (953) 432-94-23, e-mail.: zn31@mail.ru

Аннотация: Современные информационные перегрузки, гипокинезия и интенсификация обучения могут привести к снижению и срыву адаптационных возможностей студентов. Вариабельность сердечного ритма является «золотым стандартом» оценки вегетативной регуляции и может быть использована для диагностики донозологических и преморбидных состояний.

Была проанализирована динамка параметров вариабельности сердечного ритма у 891 выпускника медицинского института за период 2006-2016 гг. Вариабельность сердечного ритма оценивалась путем регистрации и анализа 3-минутной записи ЭКГ в положении сидя с оценкой общепринятых показателей в области временного и спектрального анализа и расчетом симпато-вагального баланса (*LF/HF*). В течение десятилетнего периода достоверных изменений средней длительности кардиоинтервалов *RR* выявлено не было. У выпускников, независимо от пола, по данным вариабельности сердечного ритма повышается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (снижается стандартное отклонение кардиоинтервалов *SDNN* и относительная мощность дыхательных волн *HF*, возрастает относительная мощность очень медленных волн *VLF%* и показатель симпато-вагального баланса (*LF/HF*)).

Ключевые слова: адаптация, вариабельность сердечного ритма, многолетняя динамика, здоровье студентов.

DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY IN GRADUATE MEDICAL STUDENTS IN PERIOD OF 2006-2016

N.N. TCAREV

Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, Russia, 300012, tel.: +7 (953) 432-94-23, e-mail.: zn31@mail.ru

Abstract. Modern information overwork, low physical activity and intensive learning may be cause of decreasing of adaptation resources in students. Heart rate variability is served as a «gold standard» assessing autonomic regulation that can be used for diagnostics of prenosological and premorbid states.

The dynamics of heart rate variability parameters for the period 2006-2016 in 891 graduate medical students was analyzed. Short-term heart rate variability was assessed in the time and frequency domains using 3 min by ECG in the sitting position. There were no significant changes in the average *RR* intervals. During this period, according to the heart rate variability, sympathetic activity has increased (decreased *SDNN* and the relative power of the *HF* band, increased the relative power of the very low frequency band *VLF%* and the sympathovagal index *LF/HF*).

Key words: adaptation, heart rate variability, long-term trend, health of university students.

Широко распространенная среди молодежи гипокинезия в сочетании с современными информационными перегрузками, а также интенсификацией обучения могут привести к чрезмерным психофизиологическим нагрузкам, снижению адаптационных резервов [1,2]. Это

влечет за собой не только снижение академической успеваемости, но и возникновение субклинических и клинических форм психосоматических расстройств [2,3,10].

В настоящее время *вариабельность сердечного ритма* (ВСР) является «золотым стандартом» оценки вегетативной регуляции и может быть использована для диагностики донозологических и преморбидных состояний [3,6,7]. Кроме того, в многочисленных исследованиях показана связь между ВСР и течением многих заболеваний. Так, у больных, с сердечной недостаточностью, бессимптомной ишемией миокарда, перенёсших инфаркт миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка, сахарным диабетом показатели ВСР снижаются независимо от диагноза [4,8,14,15]. Низкая ВСР является доказанным независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий [12].

Исходя из вышесказанного, исследование особенностей вегетативного статуса молодых людей в современных условиях является необходимым в целях первичной профилактики различных патологических состояний, особенно у выпускников медицинских институтов, поскольку их будущая профессиональная деятельность предъявляет повышенные требования к уровню здоровья и сопряжена с высокими физическими и психологическими нагрузками [2,5,9].

Цель исследования – изучить динамику параметров вегетативного статуса выпускников медицинского института *Тульского государственного университета* (ТулГУ) за период с 2006 по 2016 годы путем анализа показателей ВСР.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы данные ВСР студентов VI курса медицинского института ТулГУ, обследованных в 2006 – 2016 годах (271 юноша, 620 девушек). ВСР определялась при 5-минутной записи ЭКГ (ВНС-ритм, НейроСофт, Иваново) в 9-11 часов утра в весеннем семестре в положении сидя с оценкой общепринятых показателей в области временного (*средняя длительность кардиоинтервалов – RRNN*, *среднеквадратическое отклонение – SDNN*) и спектрального анализа (*общая мощность спектра – TP*, общая и относительная мощность диапазонов *очень медленных* (*VLF*), *медленных* (*LF*) и *высокочастотных* (*HF*) *волн* с расчетом *симпато-вагального индекса* (*LF/HF*). Статистическая обработка проведена с использованием *Excel* 7.0. Результаты представлены как $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В течение десятилетнего периода достоверных изменений средней длительности кардиоинтервалов *RR* выявлено не наблюдалось. У юношей среднегрупповая длительность *RR* изменялась волнообразно, при этом минимум был отмечен в 2006 году (738,8 мс, 82 уд/мин); максимум в 2008 году (930,2 мс; 62 уд/мин). Максимальная длительность *RR* у девушек зарегистрирована в 2007 году (793,4 мс, 75 уд/ мин), минимальная – в 2013 году (712 мс, 84 уд/мин).

Стандартное среднеквадратическое отклонение NN интервалов – SDNN – отражает все циклические компоненты, определяющие вариабельность и рассматривается как интегральный показатель функционирования вегетативной нервной системы [3]. Увеличение *SDNN* указывает на усиление парасимпатического звена регуляции, тогда как уменьшение связано с ростом симпатических влияний и подавлением активности автономного контура. При анализе обследованных установлено (рис. 1), что и у юношей, и у девушек за 10 лет наблюдается снижение *SDNN* (в пределах зоны нормы), что может указывать на повышение активности симпатического отдела *вегетативной нервной системы* (ВНС).

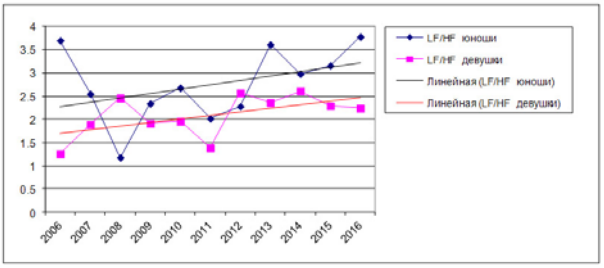

Рис. 1. Показатели и тренд среднеквадратического отклонения (*SDNN,* мс) ВСР у выпускников 2006-2016 гг.

Показатели спектрального анализа представлены в табл.

Общая мощность спектра (*TP, total power*) ВСР складывается из мощности всех частотных общепринятых диапазонов (*VLF, LF и HF*). Суммарный уровень активности регуляторных систем для коротких записей составляет 2500-4500 мс^2 и с возрастом обычно снижается. При

повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС, например, у спортсменов, *TP* может существенно возрастать до 10000-15000 мс^2 [3]. У юношей показатель *TP* изменялся волнообразно, однако, линейный тренд указывает на повышение *TP* за последние 10 лет. У девушек на протяжении 2011-2014 гг. наблюдается четкое снижение *TP*, с умеренным приростом в последние 2 года. Эти изменения могут быть объяснены состоянием хронического стресса.

Традиционно при спектральном анализе ВСР выделяют три частотных диапазона (*VLF, LF* и *HF*). В норме у отдельного индивидуума мощность волн каждого диапазона обычно укладывается в диапазон 20-40%.

Таблица

Показатели спектрального анализа ВСР у выпускников медицинского института ТулГУ в 2006-2016 гг. (*M*±*m*)

	Юноши				Девушки			
	TP, мс^2	*VLF*, %	*LF*, %	*HF*, %	*TP*, мс^2	*VLF*, %	*LF*, %	*HF*, %
2006	2240±426	33,1±4,8	48±4,5	18,9±2,4	3827±1308	22,4±2,5	38,2±3,0	39,4±3,1
2007	4300±424	36,3±2,4	41,7±2,4	22±2,4	4727±504	34,7±1,7	36,6±1,7	28,7±2,0
2008	5929±783	32,9±4,2	30,6±3,0	36,5±5,0	3944±502	33,1±2,2	40,7±2,1	26,2±2,5
2009	5168±939	32,4±4,9	40,7±4,6	26,9±4,7	5560±1031	29,4±1,7	37,7±1,8	32,9±2,2
2010	4668±605	34,7±3,5	43±3,0	22,3±2,5	4180±494	33±2,0	36,6±1,9	30,4±2,3
2011	5171±588	35±2,7	37,7±2,5	27,3±2,4	4959±508	35,3±2,8	30,6±1,7	34,1±2,7
2012	3754±477	31,6±2,5	40,9±2,6	27,5±2,4	4205±382	35,1±2,0	37,3±1,8	27,6±2,0
2013	4921±1064	37,5±2,7	45,6±2,9	16,9±2,2	3743±462	38±1,8	37,8±1,7	24,2±2,0
2014	3817±588	37,5±3,1	41,3±2,8	21,2±2,4	3640±294	36,5±1,7	39,9±1,8	23,6±1,7
2015	5007±695	37±2,3	41,5±2,5	21,5±1,8	4100±362	38±1,7	36,8±1,5	25,2±1,5
2016	5402±1438	27,7±2,8	50±3,1	22,3±3,1	5197±924	35,2±1,7	38,2±1,6	26,6±1,7

Очень медленные волны – VLF (*Very* Low *Frequency*, с частотой 0,015-0,04 Гц), характеризующие активность гуморального канала регуляции по оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, отражают не только симпатическую регуляцию, но и являются чувствительным индикатором управления метаболическими процессами, хорошо отражают энергодефицитные состояния [11]. У выпускников медицинского института наблюдается волнообразное изменение этого показателя, с умеренно выраженной тенденцией с повышению. Наибольший показатель у юношей отмечен в 2013, а у девушек – в 2009 году. Такой тренд указывает на напряженность адаптивных процессов, часто наблюдается у лиц в стрессовых ситуациях и не может быть расценен положительно. У девушек наблюдается тенденция к повышению относительной мощности волн *VLF%*, у юношей такой тренд не прослеживается.

Мощность *медленных волн – LF* (*Low frequency*, с частотой 0,04-0,15 Гц) характеризует состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы, в частности системы регуляции сосудистого тонуса и определяет активность вазомоторного центра [3]. У юношей наблюдается прогрессивное повышение мощности волн этого диапазона, в то время как у девушек динамики не наблюдается. Интересно, что в большинстве выборок мощность волн *LF* у юношей (активность регулирующей системы поддержания АД) была выше, чем у девушек, в 2014 эти показатели были равны, а за последние 2 года у юношей зафиксированы самые высокие показатель мощности диапазона *LF* (2076 мс^2 в 2015 и 2261 мс^2 в 2016 году), что может отражать напряжение адаптационных механизмов, обеспечивающих стабильность артериального давления. Начиная с 2008 года относительная мощность волн этого диапазона (*LF%*) была достоверно выше у юношей, чем у девушек, при этом почти во всех выборках среднегрупповые показатели у юношей превышали верхнюю границу диапазона нормы (40%), указывая на больший риск повышения АД у лиц мужского пола.

Основой волн третьего диапазона – *HF* (*high frequency, быстрые, дыхательные волны* с частотой 0,04-0,15 Гц) является вагусная активность [3]. В клинической медицине уменьшение мощности волн *HF* обладает высокой диагностической и прогностической значимостью и указывает на снижение мощности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и истощение адаптационного потенциала [8]. За период наблюдения этот показатель и у девушек, и у юношей изменялся волнообразно с длинным периодом колебаний (около 4 лет), однако тренд выявил повышение мощности у юношей и снижение мощности – у девушек, что может быть признаком снижения их резервов адаптации. Во всех выборках, кроме 2008 года, относительная мощность волн этого диапазона (*HF%*) была выше у девушек, указывая на их большие функциональные резервы. В то же время, наблюдаемый за изученный пери-

од тренд *HF%* свидетельствует о снижении этого показателя у всех студентов.

Отношение *LF/HF* – *симпато-вагальный баланс* – в ряде исследований представляется одним из наиболее клинически важных показателей [3,11] и представляет собой процентное соотношение низко- и высокочастотных колебаний спектра. Тренд этого показателя за период наблюдения обнаружил четкую динамику к повышению (рис. 2).

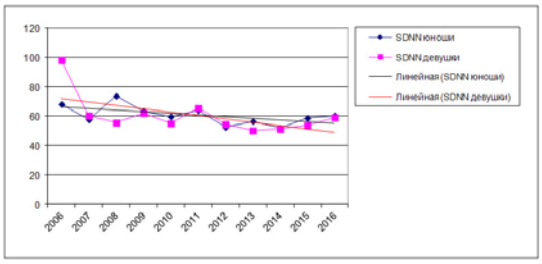

Рис. 2. Показатели и тренд симпато-вагального баланса (*LF/HF*) ВСР у выпускников 2006-2016 гг.

Эта динамика может отражать повышение активности симпатического отдела ВНС и риска отклонений сердечно-сосудистой системы. Наибольшие величины отношения *LF/HF* у юношей отмечены в выборке 2006 (3,7 ед), 2013 года (3,61 ед) и 2016 (3,78 ед) годов. У девушек максимальный показатель наблюдался в выборке 2012 года (2,57 ед.) и 2014 года (2,61 ед.).

Представляется, что одним из способов оптимизации функционального состояния могут быть адекватные физические нагрузки [2,5,9], так как именно физические упражнения увеличивают ВСР, в том числе за счет волн диапазона *HF* [13].

Выводы. За период 2006-2016 годов у выпускников медицинского института, независимо от пола, по данным ВСР наблюдается умеренное повышение тонуса симпатического отдела ВНС (снижаются *SDNN* и относительная мощность волн *HF*, возрастают относительная мощность волн *VLF%* и показатель симпато-вагального баланса (*LF/HF*)). Эти изменения, расцениваемые как признак состояния стресса, отражают напряженность адаптации к психосоциальным нагрузкам в процессе обучения в высшей школе, требуют адекватной клинической оценки, обосновывают необходимость совершенствования образовательного процесса и разработки мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья молодых людей.

Литература

1. Здоровье студентов / Агаджанян Н.А., Дегтярев В.П., Радыш И.В. [и др.]. М.: Изд-во РУДН, 1997. 199 с.

2. Ачкасов Е.Е., Таламбум Е.А., Султанова О.А., Руненко С.Д., Красавина Т.В. Обоснование индивидуализации двигательного режима студентов на основании исследования их функционального состояния и адаптационных резервов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. Т. 99, №3. С. 20–26.

3. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Баевский Р.М. [и др.] // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 69–85.

4. Борисов В.И. Механизмы вегетативного управления сердечным ритмом в условиях нарушения коронарного кровообращения и сердечной деятельности: патофизиологические аспекты и лечебное значение: автореф. дисс. д.м.н. Саранск, 2005. 24 с.

5. Егоров В.Н., Веневцева Ю.Л. Комплексный

References

Agadzhanyan NA, Degtyarev VP, Radysh IV, et al. Zdorov'e studentov [Health of students]. Moscow: Izd-vo RUDN; 1997. Russian.

Achkasov EE, Talambum EA, Sultanova OA, Runenko SD, Krasavina TV. Obosnovanie individualizatsii dvigatel'nogo rezhima studentov na osnovanii issledovaniya ikh funktsional'nogo sostoyaniya i adaptatsionnykh rezervov [The substantiation of individualization of the motor mode of students on the basis of research of their functional state and adaptive reserves]. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2012;99(3):20-6. Russian.

Baevskiy PM, et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem [Analysis of heart rate variability with the use of various electrocardiographic systems]. Vestnik aritmologii. 2001;24:69-85. Russian.

Borisov VI. Mekhanizmy vegetativnogo upravleniya serdechnym ritmom v usloviyakh narusheniya koronarnogo krovoobrashcheniya i serdechnoy deyatel'nosti: patofiziologicheskie aspekty i lechebnoe znachenie [Mechanisms of vegetative management of heart rhythm in conditions of coronary circulation and cardiac disorders: pathophysiological aspects and therapeutic value] [dissertation]. Saransk (Respublika Mordoviya); 2005. Russian.

Egorov VN, Venevtseva YuL. Kompleksnyy podkhod pri

подход при изучении психофизического статуса и отдельный компонентов жизнедеятельности студентов // Теория и практика физической культуры. 2013. № 11. С. 24–26.

6. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб.: ИНКАРТ, 2004. 80 с.

7. Мельников А.Х., Веневцева Ю.Л., Корнеева Л.Н. Показатели вариабельности ритма сердца в оценке уровня адаптации лиц молодого возраста // Вестник аритмологии. 2000. Т. 16. С. 53–55.

8. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода; Изд. 2-е, перераб. и доп. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. 290 с.

9. Плотников В.П. Физическая реабилитация студентов с нейроциркуляторной дистонией: автореферат дисс. д.м.н. М., 2002. С. 4.

10. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Веневцева Ю.Л, Грязев М.В., Кидалов В.Н., Мельников А.Х., Самсонова Г.О., Якушина Г.Н., Куликова Я.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том V. Синергетика и интегративная медицина: Монография / Науч. ред. А.А. Хадарцева и В.М. Еськова. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. 264 с.

11. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Из-во СО РАН, 2009. 264 с.

12. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up / Agarwal S., Norby F., Whitsel E., [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2016. Vol. 69, №3. P. 291–299. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.059.

13. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients / Besnier F., Labrunée M., Pathak A. [et al.] // Annals of physical and rehabilitation medicine. 2017. Vol. 60, №1. P. 27–35. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.07.002.

14. Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients / Nussinovitch U., Cohen O., Kaminer K. [et al.] // J. Diabetes Complications. 2012. Vol. 26, № 5. P. 450–453.

15. Loss of breathing modulation of heart rate variability in patients with recent and long standing diabetes mellitus type II / Rivera A.L., Estañol B., Fossion R., Toledo Roy J. C., Callejas Rojas J. A., Gien López J. A. [et al.] // PLoS One. 2016. Vol. 11, №11. P. e0165904. DOI: 10.1371/journal.pone.0165904.

izuchenii psikhofizicheskogo statusa i otdel'nyy komponentov zhiznedeyatel'nosti studentov [An integrated approach to the study of psychophysical status and individual components of life of students]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;11:24-6. Russian.

Zemtsovskiy EV, Tikhonenko VM, Reeva SV, Demidova MM. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy [Functional diagnostics of the state of the autonomic nervous system]. SPb.: INKART; 2004. Russian.

Mel'nikov AKh, Venevtseva YuL, Korneeva LN. Pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa v otsenke urovnya adaptatsii lits molodogo vozrasta [Parameters of heart rate variability in assessing the level of adaptation of young people]. Vestnik aritmologii. 2000;16:53-5. Russian.

Mikhaylov VM. Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda [Heart rate variability: experience of practical application of the method]. Izd. 2-e, pererab. i dop. Ivanovo: Ivan. gos. med. akademiya; 2002. Russian.

Plotnikov VP. Fizicheskaya reabilitatsiya studentov s neyrotsirkulyatornoy distoniey [Physical rehabilitation of students with neurocirculatory dystonia] [dissertation]. Moscow; 2002. Russian.

Khadartsev AA, Zilov VG, Es'kov VM, Venevtseva YuL Gryazev MV, Kidalov VN, Mel'nikov AKh, Samsonova GO, Yakushina GN, Kulikova YaN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice of restorative medicine]. Tom V. Sinergetika i integrativnaya meditsina: Monografiya / Nauch. red. A.A. Khadartseva i V.M. Es'kova. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.

Fleyshman AN. Variabel'nost' ritma serdtsa i medlennye kolebaniya gemodinamiki: nelineynye fenomeny v klinicheskoy praktike [Heart rate variability and slow fluctuations of hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice]. Novosibirsk: Iz-vo SO RAN; 2009. Russian.

Agarwal S, Norby F, Whitsel E, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up. Journal of the American College of Cardiology. 2016;69(3):291-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.059.

Besnier F, Labrunée M, Pathak A, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2017;60(1):27-35. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.07.002.

Nussinovitch U, Cohen O, Kaminer K, et al. Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients. J. Diabetes Complications. 2012;26(5):450-3.

Rivera AL, Estañol B, Fossion R, Toledo Roy JC, Callejas Rojas JA, Gien López JA, et al. Loss of breathing modulation of heart rate variability in patients with recent and long standing diabetes mellitus type II. PLoS One. 2016;11(11):e0165904. DOI: 10.1371/journal.pone.0165904.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 173–186
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 173–186

УДК: 612.633

ЯВЛЕНИЕ ПОВЫШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННЫХ СИНТОКСИНОВ

К.А. ХАДАРЦЕВА, Ю.В. КАРАСЕВА, В.Г. ЗИЛОВ, Ю.К. ГУСАК

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Установлено ранее неизвестное явление патогенеза *плацентарной недостаточности,* связанной с дефицитом *фертильных факторов*, которые должны были направить организм матери на сопереживание. Понятия о синтоксических программах адаптации и кататоксических программах адаптации позволяет по-новому взглянуть на развитие патологического процесса и оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Данные программы показывают, что когда меняется на организменном уровне вегетативный баланс, то это означает, что одновременно нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс иерархически организованной адаптивной системы поведения и вегетативного обеспечения данной функции. Возникающий стресс-синдром при патологическом процессе играет важную роль в процессах перепрограммирования адаптивных реакций организма в ответ на повреждение тканей. Запускающиеся в начальный этап повреждения кататоксические программы адаптации в зависимости от силы раздражителя требуют и определенной энергетической емкости для ее обеспечения. При действии слабых и средних раздражителей, когда устойчивые гомеостатические параметры не выходят за пределы физиологических колебаний, доминирование кататоксических программ адаптации продолжается в течение 1-2 часов. В дальнейшем начинают доминировать синтоксические программы адаптации, которые направлены на поддержание гомеостатического баланса с меньшей энергетической затратой, так как в процессе эволюции преобразование адаптивной реакции происходило с замещением более энергоемких адаптивных механизмов на менее энергоемкие, что имело большое значение для выживания вида. При увеличении же силы патогенного раздражителя синтоксические программы адаптации уже не способны поддерживать изменившиеся функции, а на смену приходят кататоксические программы адаптации с большой затратой энергетических ресурсов. Поэтому поддержание гомеостаза и способы его сохранения целиком зависят от активности синтоксических программ и при изменении внешних воздействий они либо поддерживаются, либо устраняются, что определяется общей интегративной стратегией организма. От активности синтоксических программ зависят такие функции как воспроизводительная (репродуктивная) функция, а также выживаемость организма (адаптивная функция). При *плацентарной недостаточности* лечение *фитоэкдистероидами* (естественными синтоксинами) включает синтоксические программы адаптации, что позволяет мирно существовать организму с развивающимся плодом и одновременно активировать антиоксидантный, противосвертывающий потенциалы крови с явлениями иммуносупрессии. Управляющее применение синтоксинов позволяет повысить детородность (фертильность) женщин и предупреждать развитие стрессобусловленной патологии.

Ключевые слова: фертильность, синтоксические и кататоксические программы адаптации, фертильные факторы, синтоксины, коэффициент активности фертильных факторов, плацентарные белки, фитоэкдистероиды, плацентарная недостаточность.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 173–186

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 173–186

PHENOMENON OF INCREASING THE FERTILITY OF FEMALE BODY UNDER EXOGENOUS SYNTOXINES EFFECTS

K.A. KHADARTSEVA, Yu.V. KARASEVA, V.G. ZILOV, Yu.K. GUSAK

Tula State University, Medical Faculty, Boldina street, 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. It was found an earlier unknown phenomenon of the pathogenesis of placental insufficiency, associated with a deficiency of fertile factors that should have guided the mother's body to empathy. The concept of syntoxic adaptation programs and catatoxic adaptation programs allows to take a a new look at the development of the pathological process and evaluate the systemic mechanisms of mediator and vegetative maintenance of this function. These programs show the following information: a change in the vegetative balance at the organism level leads to a simultaneous neurodynamic restructuring and covers the whole complex of hierarchically organized adaptive behavior and vegetative maintenance of this function. The emerging stress syndrome in the pathological process plays an important role in the processes of reprogramming the adaptive responses of the organism in response to tissue damage. At the initial stage of damage, the catatoxic adaptation programs are started depending on the strength of the stimulus and require a certain energy capacity to provide it. Under the action of weak and average stimuli, when stable homeostatic parameters don't exceed the limits of physiological fluctuations, the dominance of the catatoxic adaptation programs continues for 1-2 hours. In the future, the syntoxic adaptation programs begin to dominate and are aimed at maintaining a homeostatic balance with lower energy expenditure. In the course of evolution, the transformation of the adaptive reaction occurred with the replacement of more energy-intensive adaptive mechanisms by less energy-intensive ones, which was of great importance for the survival of the species. In conditions of increasing the strength of the pathogenic stimulus, the syntoxic adaptation programs are no longer able to maintain the changed functions. The catatoxic adaptation programs with the big expenditure of power resources replace them. Therefore, the maintenance of homeostasis and the methods of its preservation depend entirely on the activity of syntoxic programs. When the external influences are changed, they are either maintained or eliminated, which is determined by the overall integrative strategy of the organism. The following functions depend on the activity of syntoxic programs: reproductive function and also the survival of the organism (adaptive function). The treatment of placental insufficiency with the use of phytoecdysteroids (natural syntoxins) includes the syntoxic adaptation programs that allow the body with a developing fetus to peacefully exist and simultaneously activate antioxidant, anticoagulant potentials of blood with immunosuppression phenomena. Controlling use of syntoxins allows to increasing the fertility of women and preventing the development of stress-related pathology.

Key words: fertility, syntoxic and catatoxic adaptation programs, fertility factors, syntoxins, activity coefficient of fertile factors, placental proteins, phytoecdysteroids, placental insufficiency.

Теоретической предпосылкой для разработки стимулирования *синтоксических* (СПА) и *кататоксических* (КПА) *программ адаптации* при действии на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов послужила концепция Г. Селье (1960) о стрессе, как общем приспособительном механизме человека и животных к окружающей среде. Существует группа веществ, на фоне введения которых действие сильных стрессоров (холод, травма и др.) не приводит к нарушениям, характерным для данной патологии. Не отмечается при этом классических симптомов стресса. В указанную группу вошли: фертильные факторы и плацентарные белки (α_2-*микроглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический-*β_1*-гликопротеид* (ТБГ), *плацентарный лактоген человека* (ПЛЧ), и др.), фитоэкдистероиды, сперма, зооэкдистероиды (спиртовые экстракты из различных насекомых, к которым относятся восковая моль, колорадский жук, личинки домашней мухи и др.). Аналогичные свойства проявили фармакологические препараты, блокирующие адренореактивные структуры гипоталамуса (пирроксан, бутироксан и др.). Блокада адренореактивных структур центральными α-адреноблокаторами, реципрокно приводит к активации холинореактивных структур гипоталамуса. Тяжесть заболевания соответствует определенной степени вариации колеба-

ния *коэффициента активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА), и чем выше показатель этого коэффициента, тем легче протекает патологический процесс. Следовательно, обнаруженное нами состояние СПА и КПА при различного рода патологических процессах указывает на дизадаптацию организма с нейродинамической перестройкой вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов исследуемого организма, что может служить диагностическим показателем степени нарушения при любом патологическом процессе. Чем ниже КАСПА, тем сильнее нарушения в тканях при различных патологических процессах [1,12,16,19,21].

КАСПА рассчитывается следующим образом:

$$\text{КАСПА} = \frac{A_{\text{ат–ш}}\,\% + A_{\text{аоа}}\,\% + C_{\text{ах}}\,\% + C_{\text{IgM}}\,\%}{C_{\alpha 2\text{–мг}}\,\% + C_{\text{мда}}\,\% + C_{\text{ад}}\,\% + C_{\text{IgA}}\,\%}$$

где, $A_{ат\text{-}ш}$ – активность антитромбина III в %; $A_{аоа}$ – общая антиокислительная активность плазмы в %; $C_{ах}$ – концентрация ацетилхолина в крови в нмоль/л; C_{IgM} – концентрация иммуноглобулинов *M* в крови; $C_{\alpha 2\text{-}мг}$ – концентрация α_2-макроглобулина в мкмоль/л; $C_{мда}$ – концентрация малонового диальдегида в мкмоль/л; $C_{ад}$ – адреналина в нмоль/л; C_{IgA} –концентрация иммуноглобулинов *A* в мкмоль/л.

Понятия о СПА и КПА позволяет по-новому взглянуть на развитие патологического процесса и оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций, повышения репродуктивной возможности женского организма. Данные программы показывают, что при изменении на организменном уровне вегетативного баланса, одновременно нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс иерархически организованной адаптивной системы поведения и вегетативного обеспечения данной функции. Подобного рода изменения возникли в ходе эволюционного приспособления организмов к действию раздражителей, и проявляются в трех фазах переходного процесса [36].

Сразу, в ответ на повреждения, возникают реакции возбуждения адренореактивных и холинореактивных механизмов мозга с доминированием первых, направленных на поддержание изменившихся функций организма. Эта *фаза немедленного ответа*, в которой достигается уровень регулирования, значительно превышающий окончательный, называемый перерегулированием, что характерно для открытых систем. Этот быстрый ответ на действие сильного раздражителя является составной частью адаптивных реакций.

В дальнейшем наступает *фаза стабилизации*, зависящая от доминирования СПА, а ее активность зависит от силы раздражителя. Завершается фаза стабилизации восстановлением гомеостаза при действии слабого или среднего по силе раздражителя за счет доминирования синтоксических программ адаптации, или переходит на поддержание изменившейся функции (энантиостаза) при действии сильного раздражителя за счет доминирования КПА.

В природе имеются вещества, модулирующие СПА или КПА, непосредственно влияющие на активность адренореактивных и холинреактивных структур мозга. К веществам, модулирующим СПА, относятся по нашим экспериментальным данным и клиническим наблюдениям спиртовые экстракты из личинок колорадского жука, мухи, и других насекомых. К ним относятся также фитоэкдистероиды, *плацентарные белки беременности* (АМГФ, ТБГ, ПЛЧ, ПАМГ-1), и сперма человека. Подобным эффектом обладают блокаторы центральных адренорецепторов, не позволяющих включение КПА, такие как бутироксан и пирроксан, а также и ацетилхолин, как медиатор холинореактивных структур мозга. К веществам, модулирующим КПА, относятся, например, спиртовые экстракты из элеутерококка, китайского лимонника, а также *плацентарный α_1-микроглобулин* (ПАМГ), медиаторы адренореактивных структур мозга (адреналин, норадреналин) и многие другие вещества. СПА запускаются холинреактивными структурами мозга, возбуждение которых сопровождается активацией антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови с явлениями иммуносупрессии, что позволяет организму сопереживать с раздражителем и соответственно поддерживать гомеостатические параметры. Обычно вещества типа синтоксинов оптимально содержатся в репродуктивных тканях животного и растительного организмов и необходимы для вынашивания (вызревания) образующегося плода. Так как развивающийся плод является в генетическом плане чужеродным, то включение КПА будет тормозить развитие эмбриона вплоть до его гибели. Поэтому в эволюционном

плане выработались механизмы, направленные на торможение КПА, что способствует нормальному развитию плода с улучшением микроциркуляции при беременности, за счет доминирования СПА. Патологические процессы, сопровождающиеся нарушением выработки синтоксинов, характерны не только для акушерской патологии. В частности, при ишемической болезни сердца, когда организм не способен в достаточном объеме вырабатывать синтоксины (например, в климактерической фазе развития выработка АМГФ резко снижается), возникает доминирование КПА, приводящих к депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноагрессии, конечным результатом которой является активный тромбиногенез с повреждением соответствующих тканей. Поэтому данная группа заболеваний должна считаться типичной болезнью адаптации, связанной с нарушением синтеза синтоксинов (гипосинтоксинемия), она сопровождается реципрокным усилением КПА, приводящем к соответствующей симптоматике [33].

Важными составляющими неспецифических адаптивных перестроек являются состояние психофизиологических особенностей личности, показатели биологически активных аминов, обменных процессов, антиоксидантных и противосвертывающих потенциалов крови, а также иммунного статуса. Какой тип адаптации запускается влиянием гипоталамических структур головного мозга, такой и будет сопровождать очередной менструальный цикл, зависящий также от влияния психологических особенностей личности. При обследовании женщин с внешне нормальным менструальным циклом мы обнаружили, что в течение его у 70% женщин изменяются показатели антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови и эти женщины не страдают бесплодием. При этом у них преобладают *синтоксические программы адаптации*. У 30% женщин показатели антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови в течение менструального цикла не изменялись, оставаясь на уровне первого дня. Данная группа женщин часто обращается к акушерам по поводу неспособности к зачатию, и как показали исследования, у них преобладали *кататоксические программы адаптации* [20,32].

Возникающий при патологическом процессе стресс-синдром играет важную роль в процессах перепрограммирования адаптивных реакций организма в ответ на повреждение тканей. Запускающиеся в начальный этап повреждения КПА в зависимости от силы раздражителя требуют определенной энергетической емкости для ее обеспечения. При действии слабых и средних раздражителей, когда устойчивые гомеостатические параметры не выходят за пределы физиологических колебаний, доминирование КПА продолжается в течение 1-2 часов. В дальнейшем начинают доминировать СПА, которые направлены на поддержание гомеостатического баланса с меньшей энергетической затратой, так как в процессе эволюции преобразование адаптивной реакции происходило с замещением более энергоемких адаптивных механизмов на менее энергоемкие, что имело большое значение для выживания вида.

При увеличении силы патогенного раздражителя СПА уже не способны поддерживать изменившиеся функции, им на смену приходят КПА с большой затратой энергетических ресурсов. Поэтому поддержание гомеостаза и способы его сохранения – зависят от активности СПА. При изменении внешних воздействий они либо поддерживаются, либо устраняются, что определяется общей интегративной стратегией организма. От активности СПА зависят также воспроизводительная (репродуктивная) функция, а также выживаемость организма (адаптивная функция). Основной стратегией СПА является повышение устойчивости гомеостатических показателей с понижением энергетических затрат на действие раздражителей. С этим связано их доминирование над КПА, замещением их более эффективными и малоэнергоемкими процессами, которые приводят к стабилизации функциональных систем (активация антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов), обуславливающих интегративный эффект в сохранении гомеостаза.

Этого не происходит при действии сильного патогенного раздражителя, когда начинают доминировать КПА, что не сопровождается стабилизацией функциональных систем, приводящих к нарушению гомеостаза, а происходит переход на включение механизмов, направленных уже не на сопереживание, а на поддержание функций организма, что требует более выраженных затрат энергии. В данной ситуации

энерготраты идут в основном на *адаптивные механизмы* (*выживание*) в ущерб другим, например, репродуктивным. Этим и объясняется *снижение репродуктивной функции при различных стрессовых состояниях* [39,40].

У больных с меньшей степенью повреждения отмечается незначительное доминирование КПА над СПА, проявляющееся незначительной депрессией холинергических, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза. При более сильном повреждении доминирование КПА усиливается, что сопровождается резкой депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови с активацией иммуногенеза. Поэтому лечение данной группы больных должно быть направлено на снижение активности КПА и активации СПА

При обследовании 1000 женщин, из которых 100 здоровых чадородного возраста (контроль на 21 день нормального репродуктивного цикла) и 100 женщин с измененным менструальным циклом; 150 женщин с нормально протекающей беременностью и 650 женщин с плацентарной дисфункцией в первом и втором триместре беременности – у всех женщин проведено комплексное обследование состояния психофизиологического статуса, изменения антиокислительного, обменного и противосвертывающего потенциалов крови с определением концентрации в крови адреналина, норадреналина, кортизола и серотонина, а также иммунологического статуса. Общепринятыми методиками определялись факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови. Содержание катехоламинов и серотонина в крови измерялось флюориметрическим методом. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител с $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ и вычислением иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$. Состояние иммунной резистентности определяли по % фагоцитоза, количеству активных фагоцитов, НСТ и ЛКБ-тестам и по активности комплемента. Концентрацию иммуноглобулинов класса *G*, *A*, *M* в сыворотке крови определялись турбидиметрическим методом. Биохимические показатели измерялись на биохимическом анализаторе «*Olympus* 400» (Япония) и на биохимическом анализаторе *FP*-901 фирмы «*Labsistems*» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «*Boehringer Mannheim*», с использованием реактивов фирмы «*Diasys*» (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы «*Lahema*» (Чехия). Полученные данные обрабатывались на ЭВМ типа *IBM PC/XT* с использованием пакета прикладных программ для обработки медико-биологических исследований «*Statgraphics* 2.6» [11].

В серии исследований 100 женщин с измененным менструальным циклом, в возрасте от 18 до 30 лет, был изучен психонейроиммунологический статус. Параллельно исследовалась концентрация биологически активных аминов, гормонов, обменный, антиокислительный, противосвертывающий и иммунологический потенциалы крови – в процессе измененного репродуктивного цикла (на 1, 7, 14 и 21 день цикла) и 100 женщин с нормальным репродуктивным циклом. Для идентификации психофизиологического статуса использовались экспериментальные методики (личностная и реактивная тревожности по *C. Spielberger* в модификации Ю.Л. Ханина, личностная тревожность по *D. Taylor* в модификации Т.А. Немчина). Также – экспириетальные (проективные) методики, символодрамы – техники *кататимного переживания образов* (КПО), техники «метафора мужского и женского начала» – проективная методика с использованием имагинаций методом эриксоновского гипноза. При этом выявлено, что, следуя мотиву луга, 100 из них затруднились четко сформулировать образ, представленный перед глазами. Он был черно-белым, расплывчатым. Луг представлен в осенний (22 пациентки) или зимний (10 пациенток) период, голый и неуютный. Если это лето, то погода пасмурная, дождливая (8 пациенток). Пребывание на лугу неприятно (52 пациенток) или безразлично (8 пациенток), вода представлялось мутной (38 пациенток), слишком холодной. Символ дома выявлялся с некоторым сопротивлением (52 пациентки), воспринимался как нежилой (28 пациенток), неуютный (14 пациентки). У 6 женщин, символ дома не вызывал неприятных ощущений, был желаем. Следуя методике эриксоновского гипноза, женщины ассоциировали себя как с левой (75 пациенток), так и с правой частью тела (25 пациенток). Описываемые ими символы животных были разнообразны и трудно поддавались стандартизации. Это были и мощные, сильные живот-

ные: тигр (47 пациенток), лось (30 пациенток), волк (10 пациенток). Экзотические экземпляры: крокодил (4 пациентки), несуществующие животные (5 пациенток) и маленькие, беззащитные, женственные: кошки (3 пациентки), птичка (2 пациентки). Обращает на себя внимание отсутствие у ряда женщин того или иного патологического символа, но в целом у каждой из них определяется 2-3 изменения в ходе работы с 4 представленными мотивами. Данные тестирования по шкале Спилбергера и Тейлора позволили сделать вывод о довольно высокой личностной тревоге и реактивной тревоге, не зависящих от менструального цикла, а находились в корреляционных отношениях с изменением концентрации биологически активных аминов и метаболитов. Установлено, что концентрация биологически активных аминов в процессе измененного менструального цикла остается на уровне 1 дня цикла. Это отражается на психофизиологическом статусе женщин, проявляясь в повышенной тревожности по Тейлору, Спилбергеру в течение всего менструального цикла. Появляются специфические визуальные имагинации, свидетельствующие о формировании в бессознательном пациенток маскулинности, склонности к накоплению негативных аффектов, нарушению полоролевой идентификации. Это характерно для повышенной активности эмоционального центра, запускающего КПА. Характерным было и изменение липидного обмена, проявляющегося в снижении концентрации холестерина и свободных жирных кислот, в противоположность повышения концентрации фосфолипидов, триглицеридов, указывающее на доминирование адренергических структур мозга. Отсутствует также обратная зависимость между изменением концентрации кортизола и гормонами щитовидной железы [4,5,14,38].

В серии исследований 100 женщин с измененным менструальном циклом в возрасте от 18 до 30 лет были изучены те же показатели репродуктивного цикла (на 1, 7, 14 и 21 день цикла). Сдвиги в менструальном цикле находились в корреляционных отношениях с изменением концентрации биологически активных аминов (адреналина, норадреналина, серотонина и тиреоидных гормонов), а также и метаболитов [3,24,25].

Установлено, что концентрация биологически активных аминов в процессе измененного менструального цикла остается на уровне 1 дня цикла. Это отражается на психофизиологическом статусе женщин, проявляясь в повышенной тревожности по Тейлору, Спилбергеру в течение всего менструального цикла. У них появлялись специфические визуальные имагинации, свидетельствующие о формировании в бессознательном пациенток маскулинности, склонности к накоплению негативных аффектов. Была нарушена полоролевая идентификация, что характерно для повышенной активности эмоциональных структур, запускающей КПА. Следовательно, адаптация в процессе репродуктивного цикла возможна только в тесном взаимодействии метаболических процессов с эндокринной системой женщины и ее вегетативным статусом. Это единство позволяет подготовить яйцеклетку к оплодотворению, а слизистую матки к возможной нидации оплодотворенной яйцеклетки. При этом тормозятся иммунные реакции с активацией СПА, центром которых являются передние ядра гипоталамуса. При нормальном репродуктивном цикле вначале доминируют КПА с активацией биологически активных аминов симпатического типа, функции коры надпочечников и депрессией холинореактивных, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с повышением иммунной реактивности. За счет этого механизма происходит отторжение слизистой матки – менструация. Снижается концентрация ГАМК в структурах ЦНС за счет повышения концентрации гормонов щитовидной железы. Дальнейшее течение цикла сопровождается активацией СПА с угнетением иммунных процессов (снижение концентрации *CD3*$^+$, *CD16*$^+$, *CD4*$^+$-лимфоцитов и увеличением содержания *CD20*$^+$, *CD8*$^+$-лимфоцитов). Повышение *Т*-супрессоров приводит к торможению клеточного и активации гуморального иммунитета с угнетением неспецифической иммунной резистентности. Активность СПА сопровождалась также изменением психофизиологических показателей (снижение уровня тревожности), которые напрямую зависели от выработки гликоделинов, суммарным показателем которых является показатель КАФФ [13,22,28,31]. Для изучения степени включения СПА и КПА рассчитывался *коэффициент активности фертильных факторов* (КАФФ) следующим образом:

$$КАФФ = \frac{АМГФ\% + ТБГ\%}{ПАМГ - 1\% + КОРТИЗОЛ\%},$$

где $К_{АМГФ}$ – концентрация $а_2$-микроглобулина фертильности в %; $К_{ТБГ}$ – концентрация трофобластического β_1-гликопротеида в %; $К_{ПАМГ-1}$ – концентрация плацентарного α_1-микроглобулина в % и $К_{КОР}$ – концентрация кортизола в %. Концентрация используемых для расчета величин выражена в % от значения контрольных величин.

В качестве контроля служили данные, полученные у 100 здоровых мужчин и женщин детородного возраста (18-30 лет). Данный коэффициент отражает степень адаптивности неспецифических программ адаптации и проявляется в характерной симптоматике. КАФФ объективно отражает степень включения активности *синтоксических программ адаптации* и соответственно *кататоксических программ*. У здоровых людей он в среднем составляет 1,0-1,05 [29].

Следовательно, определенному вегетативному статусу соответствует психофизиологический статус, запускающий антиоксидантные и противосвертывающие процессы и поддерживающий определенные иммунологические механизмы, которые необходимы для протекания нормального репродуктивного цикла. Резкое изменение активности психофизиологического статуса, связанное с недостаточной выработкой синтоксинов *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой*, сопровождается нарушением репродуктивного цикла с депрессией *синтоксических программ адаптации* и, соответственно, доминированием *кататоксических программ адаптации*, приводящих в случае зачатия к удалению оплодотворенной яйцеклетки, то есть к угрожающему выкидышу. Данное состояние проявляется повышенной тревожностью по Тейлору и Спилбергеру в течение всего менструального цикла. Одновременно появляются специфические визуальные имагинации, свидетельствующие о формировании в бессознательном пациенток маскулинности, склонности к накоплению негативных аффектов, нарушению полоролевой идентификации. Депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза сопровождается десквамацией эпителия метки с удалением оплодотворенного яйца, и это удаление или задержка будет зависеть от степени активности КПА, что позволяет предварительно диагностировать развитие *плацентарной недостаточности* (ПН) в будущей беременности, показателем которого является коэффициент КАФФ [15].

Применение *фитоэкдистероидов*, воздействуя на гипоталамические структуры, способствует включению СПА, что позволяет нормализовать чувствительность гипоталамических структур к выделяющимся *фертильным факторам*, и при этом – оптимизируется менструальный цикл. В итоге женщина становится фертильной и может нормально вынашивать плод. Изучены изменения у пациенток с измененным менструальным циклом, леченных *фитоэкдистероидами*. При этом лечение измененного менструального цикла *фитоэкдистероидами* практически восстанавливает до нормы все вегетативные показатели крови. Следовательно, имеется часть женщин, которая вроде бы имеет нормальные менструации, но они несколько отличаются от нормы тем, что колебания антиоксидантного и противосвертывающего потенциала крови у них незначительное, что обеспечивает постоянное доминирование в менструальном цикле КПА, и затрудняет нидацию оплодотворенной яйцеклетки. Применение *фитоэкдистероидов* позволяет нормализовать чувствительность гипоталамических структур к выделяющимся *фертильным факторам*, что нормализует менструальный цикл. В итоге женщина становиться фертильной и может нормально вынашивать плод [23,35].

Была изучена также роль психонейроиммунологических программ адаптации в приспособительных возможностях организма женщины при плацентарной дисфункции в первый триместр беременности, и леченных *фитоэкдистероидами*. При обследовании 120 беременных женщин детородного возраста с ПН и 20 женщин с нормально протекающей беременностью в первом триместре беременности – обнаружен ряд изменений. Так, исследование концентрации биологически активных аминов у женщин с плацентарной дисфункцией показало, что у них имеется увеличение концентрации катехоламинов и снижение концентрации серотонина, что является показателем недостаточной активности СПА, клинически проявляющейся в развитии угрожающего выкидыша [2,10,30].

Исследуемые параметры иммунной системы, согласно полученным данным, зависят от

доминирования КПА, что проявлялось в увеличении концентрации лимфоцитов в основном за счет *CD3*$^+$, *CD20*$^+$, *CD16*$^+$ и *CD4*$^+$, в то время как концентрация лимфоцитов *Т*-супрессоров *CD8*$^+$ снижалась с увеличением синтеза иммуноглобулинов *G*, *A*, и *M*.

Резко активизировалась и неспецифическая иммунная резистентность с нарастанием титра комплемента, увеличивался % фагоцитоза и количество активных фагоцитов с НСТ и ЛКБ тестами. Гемолитическая активность комплемента возрастала с 38,0±1,16% до 65,0±2,27%.

Снижение выработки плацентарных белков отражается на активности СПА, которые в нормальных условиях необходимы для сопереживания организма матери с плодом. При этом реципрокно возбуждаются КПА, ускоряющие процесс созревания плода, приводящие к его повреждению, вплоть до внутриутробной гибели с одновременным развитием патологических процессов у матери.

Следовательно, в процессе беременности у пациенток с ПН в первый триместр отмечаются характерные изменения психофизиологического статуса, являющиеся целостной адаптивной реакцией, направленной на восстановление гомеостаза и удаление плода, запускающие стойкие патологические реакции в механизмах долгосрочной памяти. Измененная установка вызывает изменение доминирующей мотивации с достижением результата, направленного на освобождение от плода. При этом нарастает общая отрицательная неудовлетворенность, которая позволяет быстрее удалить развивающийся плод, усиливая активность КПА и адренореактивных структур мозга, что приводит к нарушению плацентарного кровообращения и к дальнейшему снижению образования плацентарных белков беременности. Плацентарные белки (*фертильные факторы*) являются теми факторами в организме беременной женщины, которые запускают СПА по механизму обратной связи в организме матери. Возрастание их концентрации в процессе гестации компенсируется постепенно активирующимися КПА, начиная со второго триместра. Организм матери начинает готовиться к родам, что сопровождается запуском КПА, компонентами которых являются психофизиологические, оксидантные, свертывающие механизмы (из-за депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов) с активацией иммунного ответа. С позиций теории функциональных систем *плацентарная недостаточность* рассматривается как создание, поддержание и изменение параметров, необходимых для достижения полезного приспособительного результата – поддержания *энантиостаза* за счет преждевременного включения КПА с удалением плодного яйца. Динамика психонейроиммунологического статуса отражает создание измененного акцептора результата действия. У этой группы женщин в процессе онтогенеза строгое воспитание, различного рода запрещения – формируют маскулинность, нарушают полоролевую идентификацию, снижают самооценку, а вероятность врожденных патологических процессов способствует гиперандрогенемии. При беременности у них не возникает отчетливого чувства материнства, преждевременно включаются КПА с повышением личностной и реактивной тревожности, депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови, с явлениями активации иммунитета. Следовательно, ПН можно рассматривать как гипофункцию плаценты с недостаточным выделением специфических белков беременности, приводящем к развитию симптомокомплекса *угрожающего прерывания беременности*.

Введение естественных синтоксинов (*фитоэкдистероидов*) беременным в первый триместр с ПН (в виде спиртового экстракта из *фитоэкдистероидов*) нормализует репродуктивную функцию и способствует нормальному течению беременности, позволяет сопереживать организму матери с генетически чужеродным плодом. Нормализуется психонейроиммунологическая активность. На это указывает и изменение КАФФ, который является интегральным показателем функциональной активности гипоталамуса. Далее нами изучена роль психонейроиммунологических программ адаптации в приспособительных возможностях организма женщин с ПН во втором триместре беременности, и леченных *фитоэкдистероидами*. Во втором триместре беременности происходит доминирование КПА, конечным результатом которого является усиление процессов, направленных на удаление плода и проявляющихся угрожающим прерыванием беременности. Поводом для исследования послужила малоизученность психонейроиммунологических процессов при беременности у женщин с *пла-*

центарной недостаточностью во втором триместре беременности и механизмов, приводящих к развитию угрожающего прерывания беременности поздних сроков. У женщин с ПН во втором триместре беременности отмечалось увеличение концентрации катехоламинов и снижение концентрации серотонина, что является симптомом гипофункции СПА. Реципрокно возрастает активность адренореактивных структур мозга с доминированием КПА, которые клинически проявляются симптоматикой угрожающего выкидыша. У женщин с угрожающим прерыванием беременности отмечалось резкое увеличение концентрации гидроперекисей липидов в среднем на 25-30%, малонового диальдегида на 15-20% [6-9,17,18,34,37].

Снижалась общая антиокислительная активность плазмы на 20-25% и каталазы на 10-15%. Эти данные указывают на недостаточное включение СПА с доминированием КПА, что проявлялось в увеличении концентрации лимфоцитов за счет $CD3^+$, $CD20^+$, $CD16^+$ и $CD4^+$, в то время как концентрация лимфоцитов *Т*-супрессоров *CD8+* снижалась. Синтез иммуноглобулинов *G*, *A*, и *M* увеличивался.

Резко активизировалась неспецифическая иммунная резистентность с нарастанием титра комплемента. Одновременно увеличивался % фагоцитоза и количество активных фагоцитов с НСТ и ЛКБ тестами. Гемолитическая активность комплемента возрастала с 62,0±2,17% до 85,0±3,2%.

При обследовании беременных с угрожающим прерыванием беременности во втором триместре (26-30 недель) были отмечены те же тенденции, что и в наблюдениях у больных в первом триместре. Белково-синтетическая активность синцитиотрофобласта и децидуального отделов плаценты была нарушена. Причем эти нарушения носили более глубокий характер, чем при угрожающем прерывании в ранние сроки. КАФФ резко снижался при развитии ПН во втором триместре и при изменении менструального цикла в течение нормальной беременности, 21 дня нормального и измененного менструального цикла.

Следовательно, ПН *во втором триместре можно рассматривать как более* выраженную *гипофункцию плаценты, по сравнению с* ПН *в первом триместре*, сопровождающуюся снижением выработки специфических белков беременности, приводящих к развитию симптомокомплекса угрожающего прерыванием беременности [26,27].

При лечении женщин с ПН во втором триместре пероральным введением спиртового экстракта *фитоэкдистероидов* в течение четырех недель из расчета 10 мг препарата на 10 кг массы тела беременной женщины утром натощак за 30 минут до еды и вечером до 18 часов также за 30 минут до еды – явления угрожающего выкидыша купировались, и беременность протекала нормально. Биохимические изменения крови соответствовали нормальному течению беременности, они практически не отличались от показателей первого триместра беременности при нормальном ее течении. Следовательно, течение беременности находится под контролем гипоталамуса, что определяет запуск СПА. Это можно объяснить, если учесть, что организм выполняет две основные функции – функцию *выживания*, которая поддерживается КПА и *функцию репродукции*, которая поддерживается СПА, работающими в реципрокном режиме.

Различные температурные воздействия (как высоко-, так и низкотемпературные) являются, при выходе за рамки допустимых для функционирования биологических систем пределов, стрессогенными агентами. В определенных режимах они запускают выработанные в ходе эволюции адаптивные механизмы (*кататоксические программы адаптации*), которые либо переводят функциональные системы на новый уровень функционирования (поддерживая энантиостаз), либо наступает полом защиты и гибель биосистемы.

Заключение. Следовательно, обнаруженное нами состояние СПА и КПА при различного рода патологических процессах указывает на дизадаптацию организма с нейродинамической перестройкой вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов исследуемого организма, что может быть диагностическим показателем степени нарушения при любом патологическом процессе. Установлено явление повышения фертильности женщин управляющим воздействием синтоксинов, модулирующих программы адаптации, с обеспечением условий для возникновения и сохранения беременности, а также значимость гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы и ее *фертильных факторов* в управлении жизнедеятельностью организма человека. Опреде-

лена возможность увеличения фертильности (способности женщин к деторождению), предупреждении осложнений беременности и родов, в улучшении демографических показателей в популяции.

Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980. 196 с.

2. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Хапкина А.В. Фитоэкдистероиды как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, № 3. С. 64–67.

3. Гусак Ю.К., Морозов В.Н. Особенности психонейроиммунологических механизмов адаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 2. С. 100–105.

4. Гусак Ю.К., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов нормального репродуктивного цикла у женщин // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 1. С. 97–101.

5. Гусак Ю.К., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов при нормально протекающей беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 105–109.

6. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Назимова С.В. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у женщин с плацентарной недостаточностью в первом триместре беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 2. С. 35–39.

7. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Назимова С.В. Роль плацентарных белков в поддержании физиологических функций при нормально и патологически протекающей беременности // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 6, № 2. С. 91–95.

8. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Морозова В.И. Психофизиологические особенности личности при плацентарной недостаточности (клинико-биохимические параллели) // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 9. С. 39.

References

Anokhin PK. Uzlovye voprosy teorii funktsio-nal'noy sistemy [Nodal questions of the theory of a functional system]. Moscow: Nauka; 1980. Russian.

Gusak YuK, Darmogray VN, Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Khapkina AV. Fitoekdisteroidy kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids as activators of synthetics programs of adaptation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;9(3):64-7. Russian.

Gusak YuK, Morozov VN. Osobennosti psikhoneyroimmunologicheskikh mekhanizmov adaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [Features of psychoneuroimmunological mechanisms of adaptation in women with impaired reproductive cycle]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(2):100-5. Russian.

Gusak YuK, Morozov VN. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti adaptivnykh mekhanizmov normal'nogo reproduktivnogo tsikla u zhenshchin [Psychoneuroimmunological features of adaptive mechanisms of the normal reproductive cycle in women]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(1):97-101. Russian.

Gusak YuK, Morozov VN. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti adaptivnykh mekhanizmov pri normal'no protekayushchey beremennosti [Psychoneuroimmunological features of adaptive mechanisms in normal pregnancy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3–4):105-9. Russian.

Gusak YuK, Morozov VN, Nazimova SV. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti protsessov adaptatsii u zhenshchin s platsentarnoy nedostatochnost'yu v pervom trimestre beremennosti [Psychoneuroimmunological features of adaptation processes in women with placental insufficiency in the first trimester of pregnancy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;8(2):35-9. Russian.

Gusak YuK, Morozov VN, Nazimova SV. Rol' platsentarnykh belkov v podderzhanii fiziologicheskikh funktsiy pri normal'no i patologicheski protekayushchey beremennosti [The role of placental proteins in maintaining physiological functions in a normally and pathologically occurring pregnancy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;6(2):91-5. Russian.

Gusak YuK, Morozov VN, Morozova VI. Psikhofiziologicheskie osobennosti lichnosti pri platsentarnoy nedostatochnosti (kliniko-biokhimicheskie paralleli) [Psychophysiological features of the individual with placental insufficiency (clinical and biochemical parallels)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.

9. Гусак Ю.К., Назимова С.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у женщин с плацентарной недостаточностью во втором триместре // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 4. С. 34–39.

Гусак Ю.К., Назимова С.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у женщин с плацентарной недостаточностью во втором триместре // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 4. С. 34–39.

10. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–85.

Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids and fertile factors as activators of synthetics programs of adaptation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-5. Russian.

11. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III. / Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонтарева С.Н. Тула: Изд-во ТулГУ–Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. 186 с.

Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii. Tom III. [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology. Volume III.]. Pod red. Khadartseva A.A., Nesmeyanova A.A., Gontareva S.N. Tula: Izd-vo TulGU–Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2012. Russian.

12. Карасева Ю.В. Активация синтоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксинов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, № 4. С. 13–15.

Karaseva YuV. Aktivatsiya sintoksicheskikh programm adaptatsii pri deystvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov [Activation of synthoxic adaptation programs under the action of natural synthsins on the hypothalamus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;9(4):13-5. Russian.

13. Карасева Ю.В. Диагностика плацентарной дисфункции по психонейроиммунологическим показателям // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, № 4. С. 7–10.

Karaseva YuV. Diagnostika platsentarnoy disfunktsii po psikhoneyroimmunologicheskim pokazatelyam [Diagnosis of placental dysfunction in psychoneuroimmunological indicators]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;9(4):7-10. Russian.

14. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve: monografiya [Medico-biological aspects of rehabilitation and recovery technologies in obstetrics: monograph]. Pod red. Khadartsevoy K.A. Tula: OOO «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.

15. Морозов В.Н., Ветрова Ю.В., Коробкова Е.С., Хадарцев А.А. Способ прогнозирования предрасположенности к плацентарной недостаточности // Патент на изобретение № 2180756 от 20 марта 2002 г.

Morozov VN, Vetrova YuV, Korobkova ES, Khadartsev AA; inventors. Sposob prognozirovaniya predraspolozhennosti k platsentarnoy nedostatochnosti [A method for predicting predisposition to placental insufficiency]. Russian Federation patent RU № 2180756; 2002. Russian.

16. Морозов В.Н., Гусак Ю.К., Хадарцев А.А., Дармограй В.Н. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации воздействием на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов // Информационный листок № 61-088-01 от 02.03.2001. Рязань: ЦНТИ, 2001. 7 с.

Morozov VN, Gusak YuK, Khadartsev AA, Darmogray VN. Stimulirovanie sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii vozdeystviem na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov [Stimulation of synthic and katatoxic adaptation programs by exposure to the hypothalamus of natural synthsins and catatoxins]. Informatsionnyy listok № 61-088-01 ot 02.03.2001. Ryazan': TsNTI; 2001. Russian.

17. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В. Лечение климактерического синдрома фитоэкди-

Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YuV. Lechenie klimaktericheskogo sindroma fitoekdisteroidami

стероидами // Материалы семинара «Лечение бесплодия: нерешенные проблемы» (Саратов, 4–7 сентября 2001). Саратов, 2001. С. 91.

18. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В. Ранняя диагностика формирующейся плацентарной недостаточности в первом триместре беременности // Материалы семинара «Лечение бесплодия: нерешенные проблемы» (Саратов, 4–7 сентября 2001). Саратов, 2001. С. 35.

19. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н. Биологически активные вещества – модуляторы программ адаптации // Реабилитация больных с различной стоматологической патологией. Рязань, 2001. С. 11–20.

20. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Морозова В.И. Роль синтоксинов и кататоксинов в адаптивных реакциях организма // Информационный листок № 61-130-01. от 4.09.2001. Рязань: ЦНТИ, 2001. 10 с.

21. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Хапкина А.В. Способ диагностики степеней тяжести криоповреждений // Патент на изобретение № 2196994 от 20 января 2003 г.

22. Морозова В.И., Гусак Ю.К., Морозов В.Н. Диагностика плацентарной недостаточности. Определение коэффициента депрессии противосвертывающей системы крови // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 9. С. 44–45.

23. Морозова В.И., Гусак Ю.К., Морозов В.Н. Состояние антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов крови как показатель дизадаптивных механизмов у женщин с плацентарной недостаточностью // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 11. С. 44–45.

24. Морозова В.И., Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Коробкова Е.С. Особенности адаптивных механизмов в процессе репродуктивного цикла у женщин // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 10. С. 41.

25. Морозова В.И., Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Чикин В.Г. Особенности адаптивных механизмов в различные периоды нормально протекающей беременности // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 11. С. 44.

[Treatment of menopausal syndrome with phytoecdysteroids]. Materialy seminara «Lechenie besplodiya: nereshennye problemy» (Saratov, 4–7 sentyabrya 2001). Saratov; 2001. Russian.

Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YuV. Rannyaya diagnostika formiruyushcheysya platsentarnoy nedostatochnosti v pervom trimestre beremennosti [Early diagnosis of emerging placental insufficiency in the first trimester of pregnancy]. Materialy seminara «Lechenie besplodiya: nereshennye problemy» (Saratov, 4-7 sentyabrya 2001). Saratov; 2001. Russian.

Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Darmogray VN. Biologicheski aktivnye veshchestva – modulyatory programm adaptatsii [Biologicheski aktivnye veshchestva – modulyatory programm adaptatsii]. Reabilitatsiya bol'nykh s razlichnoy stomatologicheskoy patologiey. Ryazan'; 2001. Russian.

Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Darmogray VN, Morozova VI. Rol' sintoksinov i katatoksinov v adaptivnykh reaktsiyakh organizma [The Role of Syntoxins and Catatoxins in Adaptive Reactions of the Body]. Informatsionnyy listok № 61-130-01. ot 4.09.2001. Ryazan': TsNTI; 2001. Russian.

Morozov VN, Khadartsev AA, Khapkina AV; inventors. Sposob diagnostiki stepeney tyazhesti kriopovrezhdeniy [The method of diagnosing the degrees of severity of cryo-damages]. Russiab Federation paten RU № 2196994; 2003. Russian.

Morozova VI, Gusak YuK, Morozov VN. Diagnostika platsentarnoy nedostatochnosti. Opredelenie koeffitsienta depressii protivosvertyvayushchey sistemy krovi [Diagnosis of placental insufficiency. Determination of the coefficient of depression of the anticoagulant system of blood]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1998;9:44-5. Russian.

Morozova VI, Gusak YuK, Morozov VN. Sostoyanie antioksidantnykh, protivosvertyvayushchikh i immunnykh mekhanizmov krovi kak pokazatel' dizadaptivnykh mekhanizmov u zhenshchin s platsentarnoy nedostatochnost'yu [Status antioxidant, antithrombotic and immune mechanisms of blood as an indicator of maladaptive mechanisms in women with placental insufficiency]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2001;11:44-5. Russian.

Morozova VI, Gusak YuK, Morozov VN, Korobkova ES. Osobennosti adaptivnykh mekhanizmov v protsesse reproduktivnogo tsikla u zhenshchin [Features of adaptive mechanisms in the process of the reproductive cycle in women]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2000;10:41. Russian.

Morozova VI, Gusak YuK, Morozov VN, Chikin VG. Osobennosti adaptivnykh mekhanizmov v razlichnye periody normal'no protekayushchey beremennosti [Features of adaptive mechanisms in different periods of normal pregnancy]. Klinicheskaya laboratornaya

26. Морозова В.И., Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Морозов В.Н. Диагностика предрасположенности к плацентарной недостаточности в догестационный период // Специализированная медицинская помощь. 2002. Вып. 3. С. 33–36.

Morozova VI, Gusak YuK, Chikin VG, Morozov VN. Diagnostika predraspolozhennosti k platsentarnoy nedostatochnosti v dogestatsionnyy period [Diagnosis of predisposition to placental insufficiency in the pre-gestation period]. Spetsializirovannaya meditsinskaya pomoshch'. 2002;3:33-6. Russian.

27. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Ветрова Ю.В., Назимова С.В. Диагностика предрасположенности к плацентарной недостаточности в догестационный период // В сборнике «Актуальные вопросы научно-практической медицины». Орел, 2001. С. 52–53.

Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Vetrova YuV, Nazimova SV. Diagnostika predraspolozhennosti k platsentarnoy nedostatochnosti v dogestatsionnyy period [Diagnosis of predisposition to placental insufficiency in the pre-gestation period]. V sbornike «Aktual'nye voprosy nauchno-prakticheskoy meditsiny». Orel; 2001. Russian.

28. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Назимова С.В. Диагностика плацентарной недостаточности по определению показателя фертильных факторов // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 10.4. С. 24–25.

Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Darmogray VN, Nazimova SV. Diagnostika platsentarnoy nedostatochnosti po opredeleniyu pokazatelya fertil'nykh faktorov [Diagnosis of placental insufficiency by definition of the index of fertile factors]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2002;10.4:24-5. Russian.

29. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Чуксеева Ю.В., Назимова С.В. Применение коэффициента активности фертильных факторов для изучения фетоплацентарного комплекса при нормально протекающей беременности // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 10. С. 25.

Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Darmogray VN, Chukseeva YuV, Nazimova SV. Primenenie koeffitsienta aktivnosti fertil'nykh faktorov dlya izucheniya fetoplatsentarnogo kompleksa pri normal'no protekayushchey beremennosti [Application of the coefficient of activity of fertile factors for the study of the fetoplacental complex in a normally occurring pregnancy]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2002;10:25. Russian.

30. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Чуксеева Ю.В. Применение лабораторных тестов для диагностики включения синтоксических программ адаптации у женщин с плацентарной дисфункцией в 1 триместре беременности // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 10. С. 25.

Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Darmogray VN, Chukseeva YuV. Primenenie laboratornykh testov dlya diagnostiki vklyucheniya sintoksicheskikh programm adaptatsii u zhenshchin s platsentarnoy disfunktsiey v 1 trimestre beremennosti [The use of laboratory tests to diagnose the inclusion of synthetics programs in women with placental dysfunction in the first trimester of pregnancy]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2002;10:25. Russian.

31. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Назимова С.В. Зависимость психонейроиммунологических показателей от плацентарной недостаточности // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. М., 2002. С. 169–173.

Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Gusak YuK, Chukseeva YuV, Nazimova SV. Zavisimost' psikhoneyroimmunologicheskikh pokazateley ot platsentarnoy nedostatochnosti [Dependence of psychoneuroimmunological indicators on placental insufficiency]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. Moscow; 2002. Russian.

32. Морозова В.И., Морозов В.Н., Чикин В.Г. Состояние адаптивных механизмов в процессе менструального цикла у здоровых женщин // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 6, № 1. С. 45.

Morozova VI, Morozov VN, Chikin VG. Sostoyanie adaptivnykh mekhanizmov v protsesse menstrual'nogo tsikla u zdorovykh zhenshchin [The state of adaptive mechanisms in the process of the menstrual cycle in healthy women]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;6(1):45. Russian.

33. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть IV.

Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' IV. Obrabotka informatsii,

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.

34. Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Ветрова Ю.В., Морозов В.Н. Способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности // Патент на изобретение № 2180113 от 27 февраля 2002 г.

35. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ–Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 232 с.

36. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н., Карташова Н.М., Наумова Э.М. Теория и практика восстановительной медицины: Монография. Тула, 2004. Т. I. 248 с.

37. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Гусак Ю.К., Ветрова Ю.В. Способ лечения плацентарной недостаточности // Патент на изобретение № 2188661 от 10 сентября 2002 г.

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

39. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.

40. Хадарцев А.А., Потоцкий В.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2009. Т. 1. 256 с.

sistemnyy analiz i upravlenie (obshchie voprosy v klinike, v eksperimente): Monografiya [System analysis, management and processing of information in biology and medicine. Part IV. Information processing, system analysis and management (general questions in the clinic, in the experiment): Monograph]. Pod red. A.A. Khadartseva i V.M. Es'kova. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

Khadartsev AA, Gusak YuK, Vetrova YuV, Morozov VN; inventors. Sposob ranney diagnostiki formiruyushcheysya platsentarnoy nedostatochnosti [The method of early diagnosis of emerging placental insufficiency]. Russian Federation patent RU № 2180113; 2002. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya [Medico-biological theory and practice: Monograph]. Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU–Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

Khadartsev AA, Zilov VG, Es'kov VM, Kidalov VN, Kartashova NM, Naumova EM. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny: Monografiya [Theory and practice of restorative medicine: Monograph]. Tula; 2004. T. I. Russian.

Khadartsev AA, Morozov VN, Gusak YuK, Vetrova YuV; inventors. Sposob lecheniya platsentarnoy nedostatochnosti [The method of treatment of placental insufficiency]. Russian Federation patent RU № 2188661; 2002. Russian.

Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Gordeeva AYu. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [Psychoneuroimmunological programs of adaptation, as models of disadaptation in women with a disrupted reproductive cycle]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(chast' 2):359-65. Russian.

Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YuV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa [Depression of anti-stress mechanisms as the basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

Khadartsev AA, Pototskiy VV. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2009. T. 1. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 187–190

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 187–190

УДК: 577.2:612.398.12:616.71-007.157-089.227.84

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ РЯДА ФАКТОРОВ РОСТА СЕМЕЙСТВА TGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НА ЭТАПАХ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОСИНТЕЗА АППАРАТОМ ИЛИЗАРОВА

Е.П. ВЫХОВАНЕЦ, Н.В. САКУЛИН, С.Н. ЛУНЕВА, О.В. КЛИМОВ

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. Акад. Г.А.Илизарова» МЗ РФ, М.Ульяновой, 6, г. Курган, 640014, Россия

Аннотация. Работа основана на измерении концентрации трансформирующих факторов роста в сыворотки крови у 38 пациентов возраст которых составил от 18 до 35 лет. Проведена оценка изменения концентрации ряда трансформирующих факторов роста семейства *TGF-β (TGF-β1, TGF-β2, BMP-4, BMP-6*) в сыворотке крови на этапах дистракционного остеосинтеза по Г.А. Илизарову у пациентов при механическом удлинении голени (группа сравнения) и у больных ахондроплазией (целевая группа). В целевой группе наблюдается инверсия динамики концентрации обеих изоформ *TGF-β* по сравнению с контрольной группой. Значения концентраций *BMP-4,BMP6* в разы выше в контрольной группе и характер их изменения на этапах лечения более хаотичен. Можно заключить, что исследованные факторы роста совместно играют важную роль в различном клиническом течении сращения и консолидации у пациентов с субъективно низким ростом и больных ахондроплазией. Представляется перспективной тщательная оценка молекулярных механизмов репаративного остеогенеза в ходе лечения больных ахондроплазией, с целью профилактики возможных осложнений после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: чрескостный остеосинтез, ахондроплазия, увеличение роста, факторы роста, репаративный остеогенез, сыворотка крови.

ASSESSMENT OF CHANGES IN THE CONCENTRATION OF A NUMBER OF GROWTH FACTORS OF THE TGF FAMILY IN BLOOD SERUM AT THE STAGES OF DISTRACTION OSTEOSYNTHESIS BY ILIZAROV FRAME

E.P. VYKHOVANETS, N.V.SAKULIN, S.N.LUNEVA, O.V KLIMOV

Russian Ilizarov Center for Restorative Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health Ulianova str., 6, Kurgan, 640014, Russia

Abstract. This work is based on the measurement of blood serum concentration transforming of the growth factors in 38 patients aged from 18 to 35 years, hospitalized in the FSBI «RISC «RTO»» of Minzdrav of Russia whose. The assessment of changes of a number of transforming of the growth factors of TGF-β (TGF-β1, TGF-β2, BMP-4, BMP-6) in blood serum in patients under mechanical lengthening of the tibia (control group) and in achondroplasia patients (target group) at the stages of distraction osteosynthesisby by Ilizarovin was carried out. Inversion of the dynamics of concentration of both isoforms TGF-β is observed in target group compared with the control one groups. Values of BMP-4, BMP6 concentrations are several times higher in the control group and the nature of their changes at the treatment stages is more chaotic. It can be concluded that studied factors together are playing important role in various clinical course of fusion and consolidation in patients with subjectively low stature and patients with achondroplasia. The authors suggesr that prospective careful assessment of the molecular mechanisms of reparative osteogenesis in the treatment of patients with achondroplasia to prevent possible complicationsafter surgery.

Key words: transosseousosteosynthesis, achondroplasia, height increase, growth factors, reparative osteogenesis, blood serum.

Введение. В 1969 году Г.А. Илизаровым было предложено удлинение голени у больных ахондроплазией для увеличения их роста и восстановления пропорций тела. Сопутствующие микромелия, карликовый рост и деформации конечностей создают для больного многочисленные физические и социальные проблемы. Вместе с тем растет количество пациентов,

нуждающихся в коррекции конечностей, связанной с последствиями травматизма. Можно заключить, что в современном обществе проблема низкого роста стоит особенно остро. Тем не менее, оперативная коррекция до сих пор сопряжена с возможностью возникновения большого количества осложнений.

Одним из путей их профилактики является изучение закономерностей процессов, протекающих при репаративном остеогенезе. Немаловажным аспектом процесса репарации кости при дистракционном остеосинтезе является работа локальной регуляторной системы организма, в частности молекулярные механизмы протекания репаративного остеогенеза [2]. Важную роль в этом играют процессы роста и дифференциации клеток [3]. Кроме непосредственного влияния рост-регулирующих факторов важна закономерность их влияния на зону перелома [1]. Понимание характера влияния факторов роста и интенсивность их экспрессии на этапах лечения может помочь как при выявлении механизмов репарации костной ткани [3], так и в клинической практике – при выяснении причин несращения, а также при прогностической оценке активности у пациента.

Цель исследования – оценить динамику изменения в сыворотке крови пациентов больных ахондроплазией (целевая группа) и пациентов с «субъективно низким ростом» (контрольная группа) – концентраций ряда факторов семейства *TGF-β*.

Материалы и методы исследования. Работа основана на измерении концентрации факторов роста сыворотки крови 19 пациентов находящихся на стационарном лечении. Возраст людей составлял от 18 до 35 лет. Из общего числа обследованных мужчин было 5 человек, женщин 14 человек.

Пациенты с *субъективно низким ростом* (СНР). Данная группа включала в себя пациентов с СНР перенесшие косметическую операцию по увеличению роста, методом *билокального дистракционного остеосинтеза* (БДОС) с установкой циркулярного аппарата Илизарова на голень: у 9 пациенток в возрасте от 20 до 35 лет.

Группы больных *ахондроплазией* (АП). Данная группа включала в себя пациентов больных с АП, находящихся на плановом лечении по увеличению роста, методом БДОС с установкой циркулярного аппарата Илизарова на голень: пролечено 10 пациентов больных АП, из них 5 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 18 до 21 года.

Определение ростовых факторов проводили на комплексе оборудования фирмы *Thermofisher* (США): детектор *MultiscanFC*, встряхиватель *iEMS*, автоматический промыватель планшет *WellWash*. Для измерения концентрации факторов в сыворотке крови использовали наборы для *иммуноферментного анализа* (ИФА*): TGF-β1, TGF-β2, BMP-4, BMP-6*. Анализ проводили в соответствии с методикой из руководства к наборам *ELISA Kit*. Измерение проводилось на этапах лечения: до операции; в начале, середине и конце дистракции; в начале, середине и конце фиксации.

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике при *ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. Акад. Г.А. Илизарова»*. Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на забор крови для проведения данного исследования и публикацию результатов исследований без идентификации личности.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости (*p*), равным 0,01. Достоверность различий между двумя несвязанными выборками определяли по *W*-критерию Вилкоксона для независимых выборок. При статистической обработке результатов исследования был использован интегральный модуль *AtteStat* 1.0 для программы *MicrosoftExcel*.

Результаты и их обсуждение. В процессах репаративногоостеогенеза, в том числе и при *чрескостном остеосинтезе*, важную роль играют факторы роста семейства *TGF-β* [4,5]. Особое значение данная группа факторов имеет в период непосредственно тракции, когда активно протекают процессы пролиферации и дифференциации мезенхимальных клеток эндостата и надкостницы в остеобласты и хондробласты [1].

Полученные результаты (рис. 1) показывают увеличение концентрации изоформ *TGF-β* по сравнению с начальной на этапах: начало, середина и конец дистракции в контрольной группе, при снижении на этапах фиксации. Концентрация *BMP-4* мало изменяется до начала фиксации, затем возрастает на 35% с последующим снижением, однако концентрация *BMP-6* постепенно растет до конца дистракции с последующим плавным понижением к концу лечения.

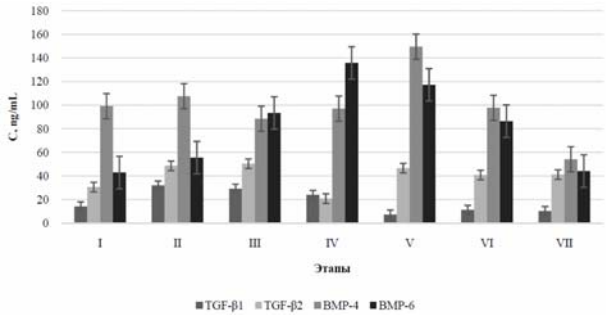

Рис.1. Концентрация факторов роста сыворотки крови на этапах лечения пациентов с субъективно низким ростом

Примечание: данные диаграммы представлены в виде медианы, погрешность в виде квартилей; обозначения этапов лечения: I – до операции, II – начало дистракции, III – середина дистракции, IV – конец дистракции, V – начало фиксации, VI – середина фиксации, VII – конец фиксации

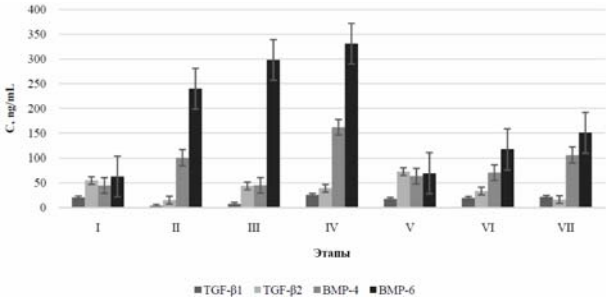

Рис. 2. Концентрация факторов роста сыворотки крови на этапах лечения больных ахондроплазией

Примечание: данные диаграммы представлены в виде медианы, погрешность в виде квартилей; обозначения этапов лечения: I – до операции, II – начало дистракции, III – середина дистракции, IV – конец дистракции, V – начало фиксации, VI – середина фиксации, VII – конец фиксации

В целевой же группе (рис. 2) наблюдается инверсия динамики концентрации обеих изоформ *TGF-β* по сравнению с контрольной. Значения концентраций *BMP-4,6* в разы выше чем в контрольной группе и характер их изменения на этапах лечения более хаотичен – концентрация *BMP-6* сохраняется на высоком уровне в период дистракции, падает к началу фиксации и растет до конца лечения, тогда как концентрация *BMP-4* возрастает в начале и конце дистракции с падением в середине дистракции, на этапах же фиксации коррелирует с поведением *BMP-6*.

Выявленные отличия в динамике концентраций исследованных факторов свидетельствуют о извращенной реакции регуляторной системы организма больных АП на костную травму. Неравномерное распределение экспрессии факторов *TGF-β* на этапах лечения может являться как результатом генетических нарушений, сопровождающих данное заболевание, так и причиной проблем при ведении данной группы пациентов, при удлинении конечностей в стационаре. Направленность исследованных факторов на процессы пролиферации и дифференциации клеток костной ткани показывает необходимость наибольшей экспрессии на этапах роста мягкой мозоли и васкуляризации, которые протекают наиболее интенсивно в первые дни после воспалительной реакции организма на остеотомию. Однако факт тракции должен стимулировать дальнейшую выработку факторов роста [4,5]. Тем не менее, нами наблюдалось довольно противоречивое поведение исследованных факторов на этапах лечения, особенно снижение их концентрации к концу тракции и повышение на этапе фиксации, когда должны преобладать факторы костеобразования и процессы ремоделирования кости для полной консолидации. Особенный интерес представляет различное поведение и величина концентраций факторов *BMP-4* и *BMP-6* между исследованными группами пациентов. И если *BMP-4* отвечает за стимуляцию пролиферации и дифференциации мезенхимальной ткани, то *BMP-6* преимущественно за поддержание гомеостаза путем регулирования выработки гепсидина.

Заключение. Можно заключить, что исследованные факторы, играют важную роль в различном клиническом течении сращения и консолидации кости у пациентов с субъективно низким ростом и больных ахондроплазией. Наиболее значимые отличия в сывороточном содержании факторов роста влияющих на остеогенез у пациентов с ахондроплазией и субъективно здоровых людей, проходящих косме-

тическое удлинение голени были обнаружены в семействе *BMP*.

На основании полученных результатов представляется перспективной тщательная оценка молекулярных механизмов репаративного остеогенеза в ходе лечения больных ахондроплазией, с целью профилактики осложнений, связанных с нестабильностью репаративных процессов на этапах дистракции и фиксации.

Литература

1. Kwong F.N., Richardson S.M., Evans C.H. Chordin knockdown enhances the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis. Res. Ther, 2011. 65 p.
2. Memon, Mushtaq A. Transforming Growth Factor Beta (TGFβ1, TGFβ2 and TGFβ3) Null-Mutant Phenotypes in Embryonic Gonadal Development. Molecular and cellular endocrinology, 2015. 70 p.
3. Reddi A.H. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration // Nat. Biotechnol. 1998. Vol. 16, N 3. P. 247–252.
4. Seeherman H., Wozney J.M. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopaedic tissue regeneration // Cytokine Growth Factor Rev. 2005. Vol. 16. P. 329–345.
5. Takahashi Y., Yamamoto M., Tabata. Enhanced osteoin-duction by controlled release of bone morphogeneticprotein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate // Biomaterials. 2009. Vol. 26, N 23. P. 4856–4865.

References

Kwong FN, Richardson SM, Evans CH. Chordin knockdown enhances the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis. Res. Ther; 2011.

Memon, Mushtaq A. Transforming Growth Factor Beta (TGFβ1, TGFβ2 and TGFβ3) Null-Mutant Phenotypes in Embryonic Gonadal Development. Molecular and cellular endocrinology; 2015.

Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. Nat. Biotechnol. 1998;16(3):247-52.

Seeherman H, Wozney JM. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopaedic tissue regeneration. Cytokine Growth Factor Rev. 2005;16:329-45.

Takahashi Y, Yamamoto M, Tabata. Enhanced osteoin-duction by controlled release of bone morphogeneticprotein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate. Biomaterials. 2009;26(23):4856-65.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 191–202

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 191–202

Раздел VIII

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 611-018.5: 546.79 DOI: 12737/25255

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОДХОД МОРФОКЛИНИЧЕСКОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПОСЛЕ ИНКОРПОРИРОВАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ (краткий обзор литературы)

З.А. ВОРОНЦОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Э.Ф. КУДАЕВА

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Изучение особенностей воздействия радионуклидов в условиях различного вида поступления их в организм представляет теоретическое и практическое значение. В ходе профессиональной деятельности в организме работников ядерно-химического производства в силу условий работы, а также вследствие возникновения различных внештатных ситуаций депонируется различное количество инкорпорированных радионуклидов. Среди жителей загрязненных территории значительно чаще встречаются болезни системы крови, инволюционные процессы с явлениями преждевременного старения организма. При поступлении радионуклидов, организм испытывает протяженное радиационное воздействие в широком диапазоне доз, при этом, в процесс восстановления вовлекаются многочисленные функциональные системы, оценка состояния которых будет способствовать выявлению их связей на уровне показателей, характеризующих продолжительность жизни и другие возможные последствия. Наиболее чувствительным элементом лимфоидной ткани являются малые лимфоциты. Однократное и хроническое введение радионуклида, создающего соизмеримые поглощенные дозы, при которых средняя продолжительность жизни крыс и поглощенная доза за время жизни одинаковы, оказывает различный эффект. Ежедневное введение радионуклида менее эффективно в отношении новообразований. Положение о трансформации радиочувствительных лимфоцитов в радиорезистентные формы не исключает и обратных явлений, определяемых тканевыми условиями; при внешнем облучении обратная трансформация «радиорезистентной» популяции лимфоцитов в радиочувствительные клетки начинается гораздо раньше, чем при внутреннем, что хорошо подтверждается экспериментальными данными.Изучение системы иммунитета и иммунологических процессов считается одной из фундаментальных медико-биологических проблем. К числу основных факторов, определяющих специфику действия радионуклидов, следует отнести: характер распределения радионуклидов в организме и их микрораспределения в органе, радиочувствительность тканей и скорость формирования поглощенной дозы.

Ключевые слова: система крови, лимфоциты, радионуклиды, облучение.

ANALITYCAL APPROACH TO MORPHOCLINICAL INTERPRETATION OF THE BLOOD SYSTEM AFTER THE RADIONUCLIDES INCORPORATION (brief literature report)

Z.A. VORONTSOVA, D.B. NIKITYUK, E.F. KUDAEVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The study of the impact of radionuclides in terms of various types of income in the body is a theoretical and practical significance. In the course of professional activity in the body of employees of nuclear-chemical production due to the working conditions, as well as due to the occurrence of various emergencies shall be deposited with different amounts of incorporated radionuclides. Among the residents of

contaminated areas there are much more common diseases of the blood system, devolving processes with symptoms of premature aging. In terms of intake of radionuclides in the body, it is subjected to lengthy radiation exposure in a wide range of doses. In addition, numerous systems are involved in functional recovery. Their assessment will contribute to identifying their relationship to the level of the indicators characterizing the life expectancy and other possible consequences. The most sensitive part of the lymphoid tissue lymphocytes are small. Single and chronic administration of a radionuclide, creating the commensurate absorbed doses at which life expectancy of rats and the absorbed dose during the lifetime of the same, has a different effect. Daily administration of radionuclide is less effective for tumors. Regulations on radiosensitive transformation of lymphocytes in radio-resistant forms does not exclude the reverse phenomenon, defined by tissue conditions; when exposed to an external reverse transformation "radio-resistant" lymphocyte population in radiosensitive cells begins much earlier than the domestic, that is well supported by experimental data. The study of the immune system and immunological processes is one of the fundamental medical and biological problems. Among the main factors that determine the specificity of action of radionuclide include: the nature of the distribution of radionuclides in the body and micro-distribution in the organ, tissue radio-sensitivity and the rate of formation of the absorbed dose.

Key words: blood system, lymphocytes, radionuclides, irradiation.

Интерес к изучению действия факторов радиационной природы на лимфоидную ткань еще более усилился в связи с прогрессом информации о роли ее клеток в иммунологических процессах. В настоящее время накоплена значительная информация как о ранних реакциях организма на облучение, так и отдаленных последствиях, однако, экспериментальных исследований по введению радионуклидов относительно мало [9]. Изучение особенностей воздействия радионуклидов в условиях различного вида поступления их в организм представляет теоретическое и практическое значение для установления обоснованных уровней предельно допустимого их поступления [10,22]. В ходе профессиональной деятельности в организме работников ядерно-химического производства в силу условий работы, а также вследствие возникновения различных внештатных ситуаций депонируется различное количество инкорпорированных радионуклидов. Среди жителей загрязненных территории значительно чаще встречаются болезни системы крови, инволюционные процессы с явлениями преждевременного старения организма. Закономерности протекания процессов поражения и восстановления для различных органов, тканей и систем практически количественно не определены [16,17].

Эта проблема по своей важности и значимости занимает одно из ведущих мест в современной радиобиологии, определяемая, в значительной степени, метаболическими особенностями радионуклидов, зависящими от широкого физико-химического спектра характеристик, решающих их судьбу при попадании в организм. Аккумулируясь в почве, радионуклиды включаются в биогеохимические циклы миграции и становятся новыми ее компонентами. От скорости миграции радионуклидов в почве во многом зависят темпы их распространения по всей цепочке. Загрязненные радионуклидами почвы продолжают оказывать действие на организм через продукты питания и, наряду с внешним облучением, происходит внутреннее [14]. Они могут по-разному накапливаться, задерживаться и выводиться в различные сроки. Функционирование и направленность действия радионуклидов зависит от биогенной значимости их для организма: тропности к определенным тканям и органам; валентности радиоизотопа и растворимости химического соединения; способности образовывать коллоидные соединения в крови и других тканях. Различная тропность использованных радионуклидов позволяет оценить роль дозы преимущественного накопления в развитии морфологических сдвигов в крови.

При поступлении радионуклидов, организм испытывает протяженное радиационное воздействие в широком диапазоне доз, при этом, в процесс восстановления вовлекаются многочисленные функциональные системы, оценка состояния которых будет способствовать выявлению их связей на уровне показателей, характеризующих продолжительность жизни и другие возможные последствия [26]. В условиях однократного поступлении радионуклидов в организм мощность дозы будет изменяться в хронодинамикенаблюдения и, види-

мо, для каждой системы организма и отдельных ее образований количество обратимых и необратимых поражений будет зависеть в первую очередь от дозы облучения [12]. Как правило, при однократном инкорпорировании радионуклидов нарастание биоэффекта наблюдалось до определенного значения, а затем он постепенно снижается до уровня нормы. Максимальный эффект соответствует максимальной дозе [7]. Были произведены вычисления, характеризующие формирование биоэффектов во времени. При одинаковых константах скорости восстановления значение эффекта было тем больше, чем больше период полувыведения радионуклидов и поэтому при одинаковой первоначальной мощности дозы на определенную систему ранняя реакция будет находиться в прямой зависимости от максимальных показателей времени [11]. С увеличением первоначальной мощности дозы максимальная реакция выявлена в более ранние сроки. В том случае, когда поражение необратимо, то время наступления максимальной реакции для одного и того же радионуклида и при одинаковой скорости восстановления было тем больше, чем больше значение при необратимом поражении. Необходимо также отметить, что в оценку формирования биоэффектов включается величина, определяющая отношение значений эффективной дозы в отдаленные сроки к ее максимальному значению. Приведенные доказательства позволят оценить тяжесть реакций организма в целом или его отдельных систем для радионуклидов, имеющих различный эффективный период полувыведения.

Исследование отдаленных последствий действия радионуклидов на систему крови, одну из сложнейших в организме, как по своему строению, так и многообразию выполняемых функций [2], остается одним из актуальных направлений в современной биологии и медицине. Система крови включает органы кроветворения и иммунной защиты, а также циркулирующие в сосудистом русле функциональные клеточные формы и другие некроветворные органы и ткани, в которые они мигрируют [23]. Радионуклиды, в большей степени, оказывают влияние на систему кроветворения снижением лейкоцитопоэза. Поражение процессов кроветворения может выражаться в изменении проницаемости сосудов и свертываемости крови, что будет способствовать развитию экзо- и эндоинфекций. Глубина их поражения и полнота восстановления играет важную роль в полноценном жизнеобеспечении в раннеми отдаленном периодах [2].

Проведенные гематологические и иммунологические исследования у подопытных крыс после введения в пищевой рацион Cs^{137} и Sr^{90} спустя 15, 30 и 45 суток эксперимента констатироваливыраженное токсическое действие на показатели клеточного иммунитета с тенденцией к понижению в крови абсолютного числа *T*- и *B*-лимфоцитов [15]. Наличие в организме инкорпорированного Pu^{239} приводит к повышению уровня хромосомного нерасхождения в лимфоцитах периферической крови, что свидетельствует о наличии анеугенной компоненты воздействия, рассматривающееся в основном как явление хромосомного отставания, при этом нерасхождению хромосом не уделяется достаточного внимания. Однако значительное преобладание нерасхождения как механизма анеуплоидии демонстрирует, что анализ частоты нерасхождения хромосом в качестве маркера анеугенного воздействия может использоваться для более детального изучения механизмов возникновения анеуплоидии. В исследовании был обнаружен как кластогенный, так и анеугенный эффект инкорпорированного Pu^{239}, что выражалось в более высокой частоте центромеро-негативных и центромеро-позитивных микроядер в лимфоцитах периферической крови работников ядерно-химического производства по сравнению с индивидами контрольной группы. Таким образом, впервые в мире было обнаружено значимое воздействие инкорпорированного Pu^{239}на частоту хромосомного нерасхождения. Не обнаружено зависимости частоты анеугенных и кластогенных нарушений в лимфоцитах периферической крови работников ядерно-химического производства от активности инкорпорированного Pu^{239} и возраста индивидов [3].

Наиболее чувствительным элементом лимфоидной ткани являются малые лимфоциты. При радиационных воздействиях распад этих элементов приводил в отдаленные сроки к некоторому опустошению лимфоидных органов и уменьшению их размеров. Эти изменения проявлялись почти с одинаковой интенсивностью как при внешнем γ-облучении, так и при ведении Sr^{90}и Ce^{144}. При введении радионуклидов наряду с уменьшением лимфоидных элементов в селезенке появлялись очаги мие-

лоидного кроветворения с наличием всех форм миелобластического и эритробластического ряда, которые были отмечены также при однократной урановой инкорпорации. В этих случаях масса и размеры селезенки значительно увеличивались. Нарушение в печени и почках при радиационных воздействиях характеризовались отчетливыми сосудистыми расстройствами, геморрагиями и очагами плазмацитарной инфильтрации паренхимы. Длительные циркуляторные расстройства, приводящие к застойным явлениям и разрастанию соединительной ткани, обуславливали развитие цирроза печени и нефросклероза в отдаленные сроки воздействия [2]. Изменения в тонкой кишке характеризовались значительной васкуляризацией, отеком слизистой и подслизистойоболочек. В слепой и толстой кишках в начальные сроки возникали признаки воспалительной реакции с явлениями некроза эпителия и выраженной инфильтрацией оболочек. В более отдаленные сроки воздействия воспалительные изменения нарастали, некроз становился более распространенным, захватывал слизистую и подслизистую оболочки, а также мышечные компоненты. В отдельных участках происходило отторжение некротизированных тканей с образованием язв. Наличие хронически незаживающих язв в слепой и толстой кишках было характерным при длительном поступлении Ce^{144}. Введение Sr^{90} вызывало аналогичные морфологические нарушения в отдельных участках кишки. При однократном пероральном введение Cs^{137}, в количестве 333 кБк/г массы при массе животных 200±20 г. были выявлены параметры поражения и восстановления по отдельным морфологическим показателям. Наиболее чувствительный показатель крови – число лимфоцитов при сопоставлении со скоростью восстановления организма, свидетельствовал о близости их значений, определяя существенную роль лимфоцитов в оценке общего состояния организма при данном воздействии [1]. Морфологические исследования показали, что общим для этих групп животных являлись изменения в лимфоидной ткани, которые характеризовались умеренным снижением числа лимфоцитов в селезенке и лимфатических узлах. Несколько более интенсивными эти нарушения были при введении Sr^{90}. Результаты анализа скорости восстановления гематологических и биохимических показателей в случае преимущественного облучения костной ткани свидетельствовали о сходстве характера восстановительных процессов при воздействии как Cs^{137}, так и Sr^{90}. По-видимому, это связано с тем фактом, что у мелких лабораторных животных в значительной степени облучается весь организм, а не только костная ткань и костный мозг. Однако в данном случае скорость восстановления была ниже и необратимая часть поражения в большинстве случаев отсутствовала. Основной вывод из анализа заключается в том, что при хроническом поступлении радионуклидов в организм роль восстановительных процессов неодинакова в ранних реакциях и отдаленных последствиях. С увеличением времени хронического воздействия процессы восстановления начинают существенно уменьшать непосредственное действие облучения [2,11].

При поступлении в организм Sr^{90} изменения обнаруживались и через 50 лет. Поэтому его изменения в разгар проведения ядерных испытаний могут сохраняться в течение продолжительного периода времени [24].

Для изучения общего характера воздействия различных радионуклидов на организм при внутреннем их поступлении был проведен анализ процессов поражения и восстановления отдельных систем организма в условиях внутреннего поступления радионуклидов, воздействующих на многочисленные системы и общее поражение организма, выражающееся в итоге сокращением продолжительности жизни или канцерогенным эффектом. В том случае, если радионуклид избирательно накапливается в каком-либо органе, подвергая его наибольшему воздействию, то, по всей вероятности, общее состояние организма будет определяться в значительной степени состоянием указанного органа. Поскольку при разовом поступлении радионуклидов в организм мощность дозы со временем изменится в соответствии с функцией удержания, следует ожидать, что и константа восстановления также будет изменяться со временем. На основании приведенных данных можно утверждать, что очень высокая мощность дозы излучения при однократном поступлении радионуклида приводит к снижению выхода опухолей. Однократное и хроническое введение радионуклида, создающего соизмеримые поглощенные дозы, при которых средняя продолжительность жизни крыс и по-

глощенная доза за время жизни одинаковы,оказывает различный эффект. Ежедневное введение радионуклида менее эффективно в отношении новообразований.

Применение в экспериментах инкорпорированных радиоизотопов создает возможность более детального анализа лимфоидной ткани, так как изменения ее при внешнем облучении протекают гораздо быстрее, чем при внутреннем, что затрудняет их изучение. Действие доз радиации, формируемых в организме крыс при внутрибрюшинном поступлении Ce^{144} на первых этапах (первые – седьмые сутки), характеризовалось значительными альтеративными изменениями в лимфоидной ткани тимуса и лимфатических узлов. Наиболее радиочувствительны, как и при внешнем облучении были малые лимфоциты. В обоих органах наблюдались различные стадии повреждения этих клеточных элементов, ведущие к их гибели: пикнозы, деформация, вакуолизация и распад ядер. В лимфатических узлах в первую очередь (первые сутки) лимфоциты исчезали из периферической зоны узелков. Гибнущие лимфоциты активно фагоцитировали макрофаги, в цитоплазме которых часто видно остатки погибших клеток и бурые пигментные включения. Такие картины особенно демонстративны в реактивных центрах лимфатических узлов. В тимусе к четвертым суткам количество лимфоцитов в корковом веществе уменьшалось в 3,8 раза. В корковом веществе долек тимуса все митозыабберантны, а в мозговом веществе их число составляло 80% от общего количества митозов. Полученные результаты хорошо согласуются с данными о различиях в радиочувствительности между лимфоцитами коркового и мозгового вещества тимуса. В начальном периоде (первые сутки) лимфоциты еще оставались в мозговом веществе; при этом возникала «инверсия» картины долек. Позднее (четвертые сутки) происходило выделение лимфоцитов из мозгового вещества. Не обнаруживалась граница между корковым и мозговым веществом. Корковое вещество долек тимуса истончалось, выгляделоатрофичным. В некоторых случаях в дольках тимуса образовались фолликулярные (железистые) структуры, заполненные коллоидным веществом. Аналогичные картины характерны, как известно, и для возрастной и старческой инволюции этого органа. Таким образом, гибель лимфоцитов, подавление митотической активности и массовое выделение лимфоцитов уже на протяжении первых семисуток приводили к значительному опустошению органов, уменьшению их размеров (тимуса в два-три раза, коры лимфатического узла примерно в два раза) и веса. В этот период наблюдались некоторые изменения и в более радиорезистентных тканевых компонентах органов: набухание ретикулярных клеток лимфатического узла и эпителиальных элементов стромы тимуса, гипертрофия их ядер и ядрышек, набухание эндотелия капилляров. Лимфоидная ткань становилась довольно однородной по своему составу. В ней преобладали лимфобласты и ретикулярные (в лимфатическом узле) и эпителиальные (в тимусе) клетки. У большинства животных в период с 7-х по 14-е сутки повышалоськоличество лимфоцитов и митотическая активность как в тимусе, так и в лимфатическом узле. К 14-м суткам после введения Ce^{144} митотическая активность в тимусе превышала исходный уровень. Максимальный подъем митотической активности в лимфатических узлах происходил к седьмым суткам эксперимента, не достигаяисходного уровня, снижалось количество аберрантных митозов. На 14-е сутки в обоих органах, особенно в лимфатических узлах резко увеличивалось количество плазматических клеток, которые прежде всего появлялись вокруг сосудов, а затем почти равномерно распределялись в органе. В некоторых случаях наблюдалась почти полная плазматизация лимфоидной ткани. Таким образом, альтеративные и репаративные процессы в тимусе и лимфатическом узле после введения Ce^{144} были качественно однотипными и аналогичными изменениям, описанным при действии внешнего облучения. Альтеративные изменения развивались раньше и были выражены сильнее в тимусе по сравнению с лимфатическим узлом; в обоих органах они были более глубокими и длительными, чем при рентгеновском облучении в летальных и сублетальных дозах. Митотическая активность при внешнем облучении снижалась в более ранние сроки и возрастала уже к третьим – пятым суткам эксперимента, в период, когда при действии Ce^{144} происходило максимальное подавление митотической активности. Лимфоидная ткань кишки, как и другие ее разновидности, обладала высокой чувствительностью к облучению. В то время как изменение эпителиальной выстилки

тонкой кишки развивалось синхронно с изменением мощности дозы, лимфоидная ткань кишкибыла более «инертна». Наибольшие повреждения наступали в ней на два – три дня позже, чем в эпителии. При введении Ce^{144} объем узелков, по данным точечной морфометрии, во все сроки исследования значительно уменьшался. Быстрое опустошение лимфоидной ткани пейеровых бляшек в первые часы опыта, по-видимому, вызвано не только гибелью клеток *in situ*, но в значительной степени – их миграцией. У контрольных животных слизистая оболочка, как правило, четко отграничена от лимфоидной ткани узелков и базальные участки крипт располагались обычно на одном уровне. Однако, контакт с лимфоидной тканью несколько стимулировал пролиферативную активность клеток дна крипт, эпителий которых начинал разрастаться, крипты принимали колбовидную форму, а иногда даже погружались на небольшую глубину в толщу лимфоидной ткани пейеровых бляшек. С десятых суток эксперимента по мере репарации лимфоидных узелков, эпителий крипт все глубже проникал в лимфоидную ткань, напоминая воспалительные разрастания. Первоначально разрастания выглядели как своеобразные удлиненные крипты с узким просветом, а в последствие принимали вид широких полостей неправильной формы. Эпителий их либо сильно истончался и состоял из недифференцированных клеток, либо был представлен большим количеством секреторных элементов, например, клетками Панета [8]. Наиболее выраженные воспалительные разрастания отмечены через шесть месяцев после введения Ce^{144}. Наряду с редукцией общего числа клеток менялся и клеточный состав лимфоидной ткани. В начальный период поражения вследствие абсолютного числа «зрелых» лимфоцитов в ней преобладали малодифференцированные клетки типа «бластов», ретикулярные клетки и макрофаги. В ходе пострадиационного восстановления появлялось большое число плазмоцитов. Плазмоцитарная реакция выражена наиболее отчетливо в периферической части лимфоидных узелков и их субэпителиальной зоне. В период восстановления лимфоидной ткани (10-30-е сутки) вокруг вторичных узелков начинала формироваться периферическая зона, однако малые лимфоциты располагались в ней очень рыхло. Даже через шесть месяцев после начала эксперимента лимфоидная ткань узелков содержала значительно меньше клеточных элементов, чем в контроле; восстановление узелков наступало лишь спустя год. Радиационное поражение лимфоцитов начиналось уже через 30 мин после введения Ce^{144} т.е. практически (учитывая время, необходимое для попадания изотопа в лимфатические узлы, тимус и пейеровы бляшки) мгновенно, поэтому эти изменения можно охарактеризовать как первичные морфологические реакции. Наиболее ранние изменения были обнаружены в цитоплазматических структурах. Отдельные участки цитоплазмы при этом просветлялись, выросты клеточной мембраны в значительной мере редуцировались, и поверхность клеток становилась более ровной [25].

В облученных плазмоцитах часто удавалось обнаружить так называемые тельца Рассела, дающие положительную реакцию на полисахариды – одно из морфологических проявлений массивного накопления в плазматических клетках секретируемого белка. Ретикулоэндотелиальные элементы лимфоидных органов обладают высокой радиорезистентностью. Так, доза, необходимая для полного разрушения лимфоидной ткани лимфатических узлов (500р), в десять раз меньше, чем доза, требуемая для разрушения ретикулоэндотелиальной стромы. Однако, функциональные нарушения в элементах ретикулоэндотелия наступают при меньших дозах, чем морфологические; это иллюстрируется, например, данными о нарушении поглощения трипанового синего. Облученные ретикулярные клетки часто формируют тонкие и длинные отростки, которые соединяются друг с другом и тесно примыкают к другим клеточным элементам лимфоидной ткани. На мембранах ретикулярных клеток внеклеточно локализуется кислая фосфатаза, которая, как полагают, участвует в разрушении антигенов; оказалось также, что рецепторы макрофагов специфичны. Отростки ретикулярных клеток, по-видимому, осуществляют не только иммунологическую информацию, но и играют роль в быстром фагоцитозе погибающих клеток. В условиях внутреннего облучения, как и при внешнем, такие отростки часто расширяются. Наряду с образованием выростов поверхности, другим выражением ее высокой функциональной активности и в норме и при облучении является формирование многочислен-

ных впячиваний клеточных мембран, приводящих после отшнуровывания к возникновению микропиноцитозных пузырьков и более крупных пиноцитозных вакуолей. Высокая активность клеточной поверхности ретикулярных клеток выражается в характере их взаимосвязи (межклеточных контактах) с соседними клетками. При облучении Ce^{144}, особенно в период максимальных доз радиации (одна – две недели), наблюдались незначительные повреждения ядер ретикулярных клеток, выражающиеся в уплотнении хроматина и изменении ядерных оболочек. Приведенные материалы показали, что совокупность изменений, претерпеваемых облученными ретикулярными клетками, является не столько следствием радиационного поражения, сколько результатом стимуляции фагоцитарной активности этих клеток. Уже через два – четыре часа после начала эксперимента в лимфатических узлах и пейеровых бляшках крыс наблюдаются фагоцитирующие ретикулярные клетки с возросшим числом лизосом, а вскоре и значительное увеличение количества фрагментов лимфоцитов внутри макрофагов и усиление фагоцитарной активности. При инкорпорированном облучении максимумы фагоцитарной активности (при внешнем облучении пик приходился примерно на три часа после облучения, а через восемь часов после облучения он уже был пройден) не совпадают в разных лимфоидных органах, что связано с отличиями во времени формирования в них максимальных доз. Другой особенностью, характерной для внутреннего облучения, является большая протяженность этих максимумов во времени – период интенсивных фагоцитарных реакций растягивался от трех часов до трех дней. Наконец, общее число фагоцитирующих ретикулярных клеток и интенсивность фагоцитарных реакций в расчете на одну клетку (т.е. относительное количество поглощенных частиц и относительное количество лизосом на единицу площади цитоплазмы) значительно выше, чем при внешнем облучении. При введении Ce^{144} наблюдались наибольшие эффекты облучения (при учете таких показателей, как общее число лимфоцитов, количество их аберрантных митозов и длительность подавления митотической активности) по сравнению с другими радиоизотопами. Анализ числа клеток позволил сопоставить особенности радиационного поражения и скорости восстановления лимфатических узлов и тимуса. При действии Ce^{144} скорость восстановления численности популяции тимуса, несмотря на более высокую митотическую активность в нем, гораздо ниже, чем в лимфатических узлах. При этом восстановления исходного числа лимфоцитов в корковом веществе тимуса не происходило и к концу наблюдения. Эти данные отличаются от материалов, полученных при внешнем облучении и объясняются различиями в длительности клеточного цикла родоначальных клеток (продолжительность жизненного цикла лимфобластов в тимусе – 12 часов, а в лимфоузлах – 24 часа). При анализе причин различий в восстановлении численности популяции между тимусом и лимфатическими узлами следует учитывать большую радиочувствительность лимфоцитов тимуса. Кроме того при инкорпорированном облучении, в отличие от рентгеновского, тимус и другие органы постоянно облучаются: даже в сравнительно отдаленные периоды после облучения дозы могут оказаться недостаточными для подавления митотической активности, но летальными для лимфоцитов. Различия в радиочувствительности, вероятно, обусловлены и гетерогенностью малых лимфоцитов в организме присутствием, по крайней мере, двух их популяций. Наконец, восстановление лимфоидной ткани связано не только с повышением митотической активности – большое значение придается и миграции лимфоцитов из других органов. Восстановление структуры лимфатических узлов при местном облучении обусловлено поступлением в них лимфоцитов с длительным сроком циркуляции из других, необлученных лимфоидных органов. Аналогичная картина наблюдалась и в случае местного облучения костного мозга. Восстановление лимфоидной ткани, однако, не является полноценным, так как даже к концу опыта количество аберрантных митозов оставалось повышенным. Это обстоятельство нередко расценивается как предраковое состояние ткани. В частности, показана роль хромосомных аберраций в развитии радиационных лейкозов. В экспериментах с введением Ce^{144} предопухолевые изменения были обнаружены только в пейеровых бляшках, где формировались (от кишечного эпителия) большие дозы облучения. Наряду с редукцией числа лимфоцитов менялся и клеточный состав лимфоидной ткани. В началь-

ном периоде поражения вследствие уменьшения абсолютного и относительного числа «зрелых» лимфоцитов в ней преобладали малодифференцированные клетки типа «бластов», ретикулярные клетки и макрофаги. Исследование показало, что радиация оказывала разнообразное стимулирующее действие, в частности, стимулировала фагоцитарную активность ретикулярных клеток. Входе пострадиационного восстановления характерно значительное увеличение числа плазматических, тучных клеток и эозинофилов; исключение составляли лишь тучные клетки пейеровых бляшек кишки – число их после облучения снижалось [6,8]. Радиация приводила также к усиленной дифференцировке клеток плазматического ряда и стимуляции развития их эндоплазматической сети. Повышение интенсификации деятельности плазмоцитов, в свою очередь ускоряло их старение; это положение хорошо согласуется как с данными биохимической генетики, так и с цитоиммунологическими материалами. Все эти процессы, однако, не специфичны для облучения – они протекают и в норме. Исследование показало далее, что в основе подавления радиацией антителообразования – явления, известного уже давно, лежат не альтеративные изменения субмикроскопической организации плазматических клеток, а нарушения в механизме получения информациииили в блокировании реакции антиген – антитело аутоантигенами, образующимися уже в первые часы после введения изотопа. На основании проведенных экспериментов можно полагать, что к механизмам нарушения информации, по-видимому, относятся повреждения поверхностных клеточных мембран и укорочение рецепторных выростов их поверхности. В плане аргументированной концепции можно предположить повышение радиорезистентности лимфоцитов при длительном облучении организма небольшими дозами радиации – при этом должна стимулироваться, как и при действии ряда других неблагоприятных факторов, бласттрансформация лимфоцитов, приводящая к появлениюболее резистентных клеточных элементов. Восполнение популяции лимфоцитов в период действия значительных доз радиации происходит за счет миграции радиорезистентных лимфоцитов и в результате преобразования лимфоцитов в их более устойчивые к облучению формы, способные к митотическому делению. Положение о трансформации радиочувствительных лимфоцитов в радиорезистентные формы не исключает и обратных явлений, определяемых тканевыми условиями; при внешнем облучении обратная трансформация «радиорезистентной» популяции лимфоцитов в радиочувствительные клетки начинается гораздо раньше, чем при внутреннем, что хорошо подтверждается экспериментальными данными. Изучение системы иммунитета и иммунологических процессов считается одной из фундаментальных медико-биологических проблем [25].

Причинная значимость эффектов облучения *обеднённого урана* (ОУ) не установлена, однако известны случаи нарушения здоровья людей, проживающих в зоне вооружённых конфликтов, в ходе которых применялись боеприпасы с обедненным ураном и в виде оксидов вместе с водой попадали в организм. С этих позиций, он может представлять серьезную опасность при производстве и испытании ядерного оружия, авариях на атомных электростанциях в результате его расщепления [5,13,20].

Были исследованы особенности распределения лимфоидной ткани в стенке трахеи, селезенке, печени и тощей кишке в эксперименте на 150-ти белых лабораторных половозрелых крысах – самцах после однократной инкорпорации раствора оксидов ОУ из расчета 0,1 мг на 100 г массы крысы спустя один, три и шесть месяцев. Было отмечено, что трахея является одним из наиболее активных органов-концентраторов. Микроскопическая картина показала наличие лимфоидного инфильтратаво всех ее оболочках на фоне изменения рельефа, который был локализован диффузноили отдельными скоплениями. Отмечено расширение лимфатического русла и кровенаполнения в подслизистой оболочке. Наблюдалась гипертрофия железистых образований с преимуществом слизистого компонента и расширение воронкообразных выводных протоков, открывающихся в просвет трахеи, истончение эпителия боковых стенок с фрагментами утраченной многорядности и ресничек на мерцательных клетках. Было отмечено уменьшение числа бокаловидных клеток, их опустошенность или незначительное количество секрета. Таким образом, после однократной инкорпорации ОУ наблюдался стойкий эффект поражения [11,13]. При микроскопическом обзоре срезов селезенки от экспериментальных крыс было обнару-

жено достоверное возрастание числа мегакариоцитов в красной пульпе. Необходимо отметить, что групповых образований мегакариоцитов было в два раза больше, чем одиночных, но число тех и других преобладало спустя три месяца при сроках наблюдения один, три и шесть после однократной инкорпорации обедненного урана. Можно констатировать активизацию экстрамедуллярного кроветворения проявлением иммунорезистентности в пластичности компенсаторно-восстановительных процессов на системном уровне.Коэффициент диагностической значимости показал, что к биотропному действию ОУ наиболее чувствительными из морфологических критериев селезенки оказались: лимфоидная ткань белой и красной пульпы, изменением топографии границ, снижением территории красной, а также мегакариоциты – возрастанием их числа [21]. В печени также было отмечено скопление лимфоидного компонента в области портальных трактов на фоне дезинтеграционных процессов в паренхиме [19]. В тощей кишке экспериментальных крыс на всем рельефном протяжении эпителиального пласта, от донных отделов крипт до верхушки ворсинок, была отмечена миграционная активность стромальных лимфоцитов из собственной пластинки слизистой в эпителий. Помимо диффузно-ассоциированной интраэпителиальной лимфоидной ткани, обнаружены группировки стромальных лимфоцитов и плазмоцитарная инфильтрация. Спустя месяц общее число интраэпителиальных лимфоцитов ворсинок достоверно превышало показатели контрольной группы на 20%. В криптах также отмечалось достоверное нарастание общего числа интраэпителиальных лимфоцитов в хронодинамике наблюдаемых сроков по сравнению с контролем, но оно было в четыре раза ниже показателей эпителия ворсинок и оставалось относительно постоянным. Таким образом, постуранового эффект воздействия проявился комплексом изменений, выражающихся клеточной трансформацией, миграционной активностью и некоторой концентрированностью лимфоидных структурных образований [4,7,18].

Данные экспериментов, выполненных по одной методологии и в одинаковых условиях, сводят к минимуму роль случайных привходящих факторов. К числу основных факторов, определяющих специфику действия радионуклидов, следует отнести: характер распределения радионуклидов в организме и их микрораспределения в органе, радиочувствительность тканей и скорость формирования поглощенной дозы. Фактор времени имеет большое значение для тканей, обладающих высокой скоростью обновления, поскольку развивающиеся во времени восстановительные реакции могут также оказать существенное влияние на проявление биологического эффекта. В условиях ежедневного поступления радионуклидов с избирательной органотропностью спектр их действия несколько расширяется по сравнению с однократным попаданием. Результаты работы позволили определить существенную роль качественного и количественного анализа лимфоцитов в оценке общего состояния организма при внешнем и внутреннем облучении, а также плазмоцитации лимфоидной ткани в ходе пострадиационного восстановления.

Литература

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. Борисова В.В., Воеводина Т.М., Федорова А.В., Яковлева Н.Г. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов. Москва, 1988. 168 с.

3. Васильев С.А. Действие малых доз инкорпорированного плутония-239 на частоту анеуплоидий в соматических клетках человека: автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2010. 36 с.

References

Afanas'ev RV, Gerasimov DV, Terezanov OYu, Laptev IV. Izmenenie kletochnogo sostava periphericheskoy krovi pri odnokratnoy inkorporatsii obednennogo urana v eksperimente [Changing cells of peripheral blood in a single incorporating depleted uranium in the experiment]. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2012;333(2):65-7. Russian.

Borisova VV, Voevodina TM, Fedorova AV, Yakovleva NG. Biologicheskie effekty pri dlitel'nom postuplenii radionuklidov [Biological effects of prolonged delivery of radionuclides]. Moscow; 1988. Russian.

Vasil'ev SA. Deystvie malykh doz inkorporirovannogo plutoniya-239 na chastotu aneuploidiy v somaticheskikh kletkakh cheloveka [The action of small doses of incorporated plutonium-239 to the frequency of

4. Воронцова З.А., Гуреев А.С., Селявин С.С. Реакция пищеварительных желез на обедненный уран // Морфология. 2014. Т. 145, № 3. С. 61.

5. Воронцова З.А., Кособуцкая С.А., Набродов Г.М., Селявин С.С. Полиорганный эффект обедненного урана в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, №2, С. 397–399.

6. 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. 50–52.

7. Воронцова З.А., Зюзина В.В. Оценка иммунного статуса слизистой оболочки тощей кишки в модельном алгоритме эффектов g-облучения // Аллергология и иммунология. 2011. Т. 12, № 1. С. 59.

8. Воронцова З.А., Никитюк Д.Б., Кудаева Э.Ф. Кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань как информационно-корректирующая система экстремальных состояний (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-1.pdf (дата обращения: 03.10.2016). DOI: 10.12737/21854.

9. Воронцова З.А., Проскурякова Е.Е., Набродов Г.М. Реакция органов-мишеней на пероральное воздействие обедненного урана // Морфология. 2010. Т. 137, № 4. С. 157–158.

10. 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. Т. 4, № 3. С. 35–36.

11. Воронцова З.А., Селявин С.С. Биоэффекты обедненного урана // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» Москва РУДН. 2012. Т. 14, №1. С. 47–48.

12. Воронцова З.А., Степанов Д.С. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы после инкорпорации обеднённого урана // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 2. С. 101–102.

13. Синдром общих блоков постурановой инкорпорации / Воронцова З.А. [и др.] // Приложение к

aneuploidy in somatic human cells-cal] [dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 2010. Russian.

Vorontsova ZA, Gureev AS, Selyavin SS. Reaktsiya pishchevaritel'nykh zhelez na obednennyy uran [The reaction of the digestive glands on depleted uranium]. Morfologiya. 2014;145(3):61. Russian.

Vorontsova ZA, Kosobutskaya SA, Nabrodov GM, Selyavin SS. Poliorgannyy 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, 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):50-2. Russian.

Vorontsova ZA, Zyuzina VV. Otsenka immunnogo statusa slizistoy obolochki toshchey kishki v model'nom algoritme effektov g-oblucheniya [Evaluation of mucosal immune status of the jejunum in the modeling algorithm effects of g-irradiation]. Allergologiya i immunologiya. 2011;12(1):59. Russian.

Vorontsova ZA, Nikityuk DB, Kudaeva EF. Kishechno-assotsiirovannaya limfoidnaya tkan' kak informatsionno-korrektiruyushchaya sistema ekstremal'nykh sostoyaniy (kratkiy obzor literatury) [Gut associated lymphoid tissue as information and corrective system of extreme conditions (brief litera-ture report)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnolo-giy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Oct 03];4[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-1.pdf. DOI: 10.12737/21854.

Vorontsova ZA, Proskuryakova EE, Nabrodov GM. Reaktsiya organov-misheney na peroral'noe vozdeystvie obednennogo urana [The response of the target organs to oral exposure to depleted uranium]. Morfologiya. 2010;137(4):157-8. Russian.

Vorontsova ZA, Selyavin SS, Afanas'ev RV. Morfofunktsional'noe sostoyanie okoloushnoy zhelezy posle inkorporatsii vodnogo rastvora oksidov obednennogo urana [Morfofunktsional'noe sostoyanie okoloushnoy zhelezy posle inkorporatsii vodnogo rastvora oksidov obednennogo urana]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2015;4(3):35-6. Russian.

Vorontsova ZA, Selyavin SS. Bioeffekty obednennogo urana [Bioeffekty obednennogo urana]. Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» Moskva RUDN. 2012;14(1):47-8. Russian.

Vorontsova ZA, Stepanov DS. Morfofunktsional'naya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy posle inkorporatsii obednennogo urana [Morphofunctional characteristic of thyroid gland after depleted uranium incorporation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(2):101-2. Russian.

Vorontsova ZA, et al. Sindrom obshchikh blokov posturanovoy inkorporatsii [common units Syndrome

журналу «Открытое образование». 2011. С. 206–207.

14. Ефремов И.В., Рахимова Н.Н., Янчук Е.Л. Особенности миграции радионуклидов цезия-137 и стронция-90 в системе почва – растение // Вестник Оренбургского государственного университета. 2005. № 12. С. 42.

15. Жоров Г.А., Рубченков П.Н., Обрывин В.Н. Токсический иммунодефицит при скармливании кормов, содержащих радионуклиды и тяжелые металлы // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». 2011. №1. С. 164–171.

16. Загуменнова О.Н., Малышева Е.В., Гулин А.В. Исследование субпопуляции лимфоцитов людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Вестник ТГУ. 2013 Т. 18, № 5. С. 2877–2881.

17. Загуменнова О.Н., Малышева Е.В., Гулин А.В. Оценка состояния клеточного иммунитета у жителей, проживающих на загрязненной радионуклидами территории // Вестник ТГУ. 2011. Т. 16, № 1. С. 313–315.

18. Кудаева Э.Ф. Динамичность клеток слизистой оболочки тощей кишки при урановой инкорпорации // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. 2016. Приложение 2. С. 101–102.

19. Набродов Г.М., Воронцова З.А. Радиотоксическийбиоэффект обедненного урана в морфофункциональной характеристике печени // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 2. С. 426–428.

20. Полюдин А.Л., Дерягин В.В., Левина С.Г. Выщелачивание радионуклидов из почв супераквальной и трансэллювиальной позиции Челябинской области // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2013. Т. 12. С. 276.

21. Проскурякова Е.Е., Набродов Г.М., Воронцова З.А. Морфофунцкиональные аспекты количественной оценки эффектов обедненного урана на интестинальную и гепатолиенальную систему // Труды XVIII Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». Украина, Крым, Ялта-Гурзуй, с 31 мая по 10 июня 2010 года. Т. 2. С. 85-87.

22. Селявин С.С., Воронцова З.А. Биоэффекты обеднённого урана // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 14, № 1.

posturanovoy inkorpora-tion]. Prilozhenie k zhurnalu «Otkrytoe obrazovanie». 2011:206-7. Russian.

Efremov IV, Rakhimova NN, Yanchuk EL. Osobennosti migratsii radionuklidov tseziya-137 i strontsiya-90 v sisteme pochva – rastenie [Features migration of cesium-137 and strontium-90 radionuclides in the soil system - plant]. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2005;12:42. Russian.

Zhorov GA, Rubchenkov PN, Obryvin VN. Toksicheskiy immunodefitsit pri skarmlivanii kormov, soderzhashchikh radionuklidy i tyazhelye metally [Toxic immunodeficiency when fed feed containing radionuclides and heavy metals]. Rossiyskiy zhurnal «Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii». 2011;1:164-71. Russian.

Zagumennova ON, Malysheva EV, Gulin AV. Issledovanie subpopulyatsii limfotsitov lyudey, podvergshikhsya khronicheskomu radiatsionnomu vozdeystviyu [Research subpopulation of human lymphocytes exposed to chronic radiation exposure]. Vestnik TGU. 2013;18(5):2877-81. Russian.

Zagumennova ON, Malysheva EV, Gulin AV. Otsenka sostoyaniya kletochnogo immuniteta u zhiteley, prozhivayushchikh na zagryaznennoy radionuklidami territorii [Evaluation of cellular immunity in the population living in the contaminated areas]. Vestnik TGU. 2011;16(1):313-5. Rusisan.

Kudaeva EF. Dinamichnost' kletok slizistoy obolochki toshchey kishki pri uranovoy inkorporatsii [Dynamism of mucosal cells in the jejunum of uranium incorporation]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. Akademika I.P. Pavlova. 2016;Prilozhenie 2:101-2. Russian.

Nabrodov GM, Vorontsova ZA. Radiotoksicheskiy-bioeffekt obednennogo urana v morfofunktsional'noy kharakteristike pecheni [Radiotoksicheskiy-bioeffekt depleted uranium in morphological and functional characteristics of liver]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(2):426-8. Russian.

Polyudin AL, Deryagin VV, Levina SG. Vyshchelachivanie radionuklidov iz pochv superakval'noy i transellyuvial'noy pozitsii Chelyabinskoy oblasti [Leaching of radionuclides from the soil and superaqual transellyuvialnoy position Chelyabinsk region]. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2013;12:276. Russian.

Proskuryakova EE, Nabrodov GM, Vorontsova ZA. Morfofuntskional'nye aspekty kolichestvennoy otsenki effektov obednennogo urana na intestinal'nuyu i gepatolienal'nuyu sistemu // Trudy XVIII Mezhdunarodnoy konferentsii i diskussionnogo nauchnogo kluba «Novye informatsionnye tekhnologii v meditsine, biologii, farmakologii i ekologii». Ukraina, Krym, Yalta-Gurzuy, s 31 maya po 10 iyunya 2010 goda. T. 2. S. 85-7. Russian.

Selyavin SS, Vorontsova ZA. Bioeffekty obednennogo urana [Biological effects of depleted uranium]. Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI

С. 47–48.

23. Смирнова О.А. Радиация и организм млекопитающих: модельный подход. Москва, 2006. 224 с.

24. Шубик В.М. Радиационная иммунология населения Крайнего Севера (Обзор литературы) // Радиационная гигиена. 2008. Т. 1, № 2. С. 47–53.

25. Вопросы радиационной иммунологии и цитоморфологии / Лихтарев И.А. [и др.]. Под ред. М.А. Невструевой. Л., 1968. С. 151.

26. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T cells, and gene expression profiles. Environ Health Perspect / Wan B., [et al.]// 2006. Vol. 114(1). P. 85–91. DOI: 10.1289/ehp.8085

veke. 2012;14(1):47-8. Russian.
Smirnova OA. Radiatsiya i organizm mlekopitayushchikh: model'nyy podkhod [Radiation and mammals: model approach]. Moscow; 2006. Russian.
Shubik VM. Radiatsionnaya immunologiya naseleniya Kraynego Severa (Obzor literatury) [Radiation immunology population of the Far North (Literature Review)]. Radiatsionnaya gigiena. 2008;1(2):47-53. Russian.
Likhtarev IA, et al. Voprosy radiatsionnoy immunologii i tsitomorfologii [Questions Radiation immunology and cytomorphology]. Pod red. M.A. Nevstruevoy. L.; 1968. Russian.
Wan B, et al. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T cells, and gene expression profiles. Environ Health Perspect. 2006;114(1):85–91. DOI: 10.1289/ehp.8085

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 203–218
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 203–218

УДК: 57.024; 616-021.3 DOI: 12737/25256

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОВОЙ САМОИДЕНТИФИКАЦИИ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЕНДЕРНОЙ ДИСФОРИИ (научный обзор)

Е. В. МЕДВЕДЕВА, С. А. ПРИЛЕПА

Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Осведомленность о феномене половой дисфории возросла во второй половине XX века, когда медицинские специалисты начали оказывать действенную помощь по облегчению половой дисфории, поддерживая изменения первичных и вторичных половых признаков посредством гормональной терапии и хирургической коррекции, вместе с изменением гендерной роли. В настоящем обзоре представлены современные данные о становлении половой самоидентификации у представителей царства Животные в целом и у человека в частности. Возникновение гендерной дисфории рассмотрено через призму генетических причин становления половой самоидентификации. Приведена современная теория модели возникновения нарушений становления половой самоидентификации, составлен систематический обзор последних исследований по тематике гендерной дисфории ведущих мировых авторов. Рассмотрена проблема наследования гендерной дисфории. Показаны вероятные пути будущих исследований проблемы половой самоидентификации человека – исследования эпигенетики, изучение распространённости генов (включая однонуклеотидный полиморфизм, особенности метилирования), которые встречаются у лиц с гендерной дисфорией. В целом, существующие данные можно рассматривать как отправную точку для будущих исследований, и здравоохранение могло бы выиграть от более тщательных эпидемиологических исследований по данному вопросу в разных регионах по всему миру.

Ключевые слова: гендерная дисфория, эпигенетика, половая самоидентификация, транссексуализм, ген *SRY*.

GENETIC ASPECTS OF GENDER IDENTITY DEVELOPMENT AND GENDER DYSPHORIA (scientific review)

E. V. MEDVEDEVA, S. A. PRILEPA

Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Knowledge about the phenomenon of gender dysphoria increased in the second half of the XX century, when medical professionals have begun to provide assistance to alleviate gender dysphoria, supporting changes in the primary and secondary sexual characteristics by hormone therapy and surgical correction together with changing gender roles. This review presents recent data on the development of gender identity among representatives of the kingdom Animalia as a whole and in humans in particular. The etiology of gender dysphoria considered through the prism of the genetic causes of the development of gender identity. The model of the modern theory of occurrence of disorders of gender identity development is demonstrated; a systematic review of recent researches on the subject of gender dysphoria by leading authors is made. The problem of inheritance of gender dysphoria is considered. The likely paths of future research issues of gender identity (epigenetics research, the genome-wide studies on subjects diagnosed with gender dysphoria) are showed. In general, the existing data can be viewed as a starting point and Healthcare Service would benefit from more thorough epidemiological studies in different regions around the world.

Key words: gender dysphoria, epigenetics, gender identity, transsexualism, SRY gene.

В мае 2010 года *Всемирная профессиональная ассоциация по здоровью транссексуалов* (ВПАЗТ) опубликовала обращение, призывающее во всех странах мира перестать рассматривать гендерную неконформность как психопатологию. В этом обращении подчеркивалось, что «выражение характеристик пола, включая идентичности, которые в силу стереотипов не ассоциируются с установленным при рождении полом, является всеобщим и разнообразным в различных культурах человеческим феноменом, (который) не следует рассматривать как по сути патологический или негативный» [1].

Во многих обществах по всему миру гендерная неконформность связана со стигмой. Эта стигма может приводить к предубеждениям и дискриминации, которые порождают «стресс меньшинства». Стресс меньшинства является уникальным (добавляющимся к обычным стрессорам, переживаемым всеми людьми), социально обусловленным и хроническим, и он способен сделать транссексуалов, трансгендеров и гендерно неконформных индивидуумов более уязвимыми к развитию таких проблем с психическим здоровьем, как тревожность и депрессия [1,13]. Вдобавок к предубеждению и дискриминации в обществе в целом, стигма может способствовать плохому обращению и пренебрежению в отношениях индивидуума с окружающими и членами семьи, что, в свою очередь, может вести к психологическому дистрессу. Однако эти симптомы порождаются социумом и не обязательно присущи транссексуалу, трансгендеру или гендерно неконформному индивидууму [1].

Гендерная неконформность – не то же самое, что половая дисфория. Гендерная неконформность означает степень, в которой половая идентичность, роль или гендерное самовыражение индивидуума отличается от культурных норм, предписанных лицам определенного пола [13]. Половая дисфория означает дискомфорт или дистресс, которые обусловлены расхождением между половой идентичностью индивидуума и полом, установленным ему при рождении (и связанную с ним гендерную роль и/или первичные и вторичные половые признаки) [1,13,14]. Только некоторые гендерно неконформные индивидуумы испытывают половую дисфорию в определенный момент своей жизни [1].

Хотя транссексуалы, трансгендеры и гендерно неконформные индивидуумы могут в определенный момент своей жизни испытывать половую дисфорию, многие из тех, кто лечится, найдут комфортную для себя гендерную роль и самовыражение, даже если таковые отличаются от связанных с установленным им при рождении полом или от доминирующих гендерных норм и ожиданий [1].

Некоторые люди испытывают половую дисфорию в такой степени, что дистресс подходит под критерии формального диагноза, который может классифицироваться как психическое расстройство. Существующие системы классификации, такие, как *Диагностико-статистическое руководство по психическим расстройствам* (ДСР) и *Международная классификация болезней* (МКБ) определяют сотни психических расстройств, разнообразных по началу, течению, патогенезу, функциональной неспособности и излечимости. Все эти системы стремятся классифицировать группы симптомов и состояний, а не собственно индивидуумов. Расстройство – это описание чего-то, с чем человек может бороться, а не описание самого человека или его идентичности [1,3].

Исследование ведет к новым диагностическим номенклатурам, и термины изменяются, как в ДСР [3], так и в МКБ. По этой причине в СМПТТГНИ (*Стандарты медицинской помощи транссексуалам, трансгендерам и гендерно неконформным индивидуумам*) используются привычные термины, а определения даны для терминов, которые только появляются [1,13].

Медицинским специалистам следует сверяться с наиболее современными диагностическими критериями и соответствующими кодами для применения в своей практике.

Становление половой самоидентификации, её вариации, и гендерная дисфория считаются комплексным процессом, куда вовлечены биологические и психосоциальные факторы. Изучение наследственных аспектов в этих вопросах демонстрирует важность генетических факторов в этиологии гендерной дисфории. Головной мозг рассматривается в качестве анатомического субстрата половой самоидентификации, и половой диморфизм головного мозга изучается для возможности прояснения некоторых вопросов становления половой самоидентификации. Многие половые различия приписываются гормональным воздействиям, и первое изучение генетического аппарата

транссексуалов было сфокусировано на генах, ответственных за работу половых гормонов [4,5,7]. В настоящее время гены-кандидаты даже не идентифицированы, хотя сейчас уже точно известно, что половые хромосомы имеют прямой эффект на половой диморфизм и есть предположение, что они могут играть определенную роль в становлении половой самоидентификации [7].

Развитие гендерной самоидентификации – это комплекс процессов, происходящих, как считается, под влиянием биологических (таких, как гормональные и генетические) и психосоциальных факторов, взаимодействующих друг с другом. Гендерная самоидентификация одно из самых заметных различий в половом диморфизме человека как биологического вида. Головной мозг считается анатомическим субстратом половой самоидентификации, и в настоящее время большое количество исследований посвящено развитию половой самоидентификации, а так же различиям в процессах этого развития. Ведутся научные изыскания для поиска причины гендерной дисфории, и при этом половые различия в структуре головного мозга используются как связующее звено от гендерной дисфории к гендерной самоидентификации [4-7].

Половые различия головного мозга человека очень заметны и имеют важную функцию для адекватного развития обоих полов, потому что они однозначно действуют сообразно биохимическим процессам, вносят вклад в восприимчивость многих заболеваний и могут влиять на особенности поведения [7]. Все эти особенности проявляют себя множеством способов, и в структурном, и в функциональном плане. В головном мозге человека найдены признаки полового диморфизма, выражающиеся особенно в некоторых зонах. Так, например, установлено, что некоторые особенности хвостатого ядра, гиппокампа, зоны Брокка, передней спайки и правой лобной доли характерны для женского пола, а некоторые особенности гипоталамуса, терминальный тяж, миндалина – для мужского. В добавление к нейроанатомическим различиям, мужские и женские особи проявляют особые различия в нейрохимических процессах, а так же в процессах передачи, регуляции и проведения нейросигналов [7,22]. Например, мужчины более чувствительны к холинэргической стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, чем женщины. Помимо биологических (анатомических, биохимических) различий, мужчины и женщины проявляют различия в психологических и поведенческих аспектах. Например, мужчины демонстрируют лучшие результаты в зрительно-пространственных заданиях (например, упражнения мысленного вращения предметов) и в решении математических задач. Женщины же лучше способны выразить свои мысли, у них больше развиты ораторские способности и кратковременная память на аудиоматериал [7].

В отношении половой самоидентификации и гендерной дисфории представляет интерес следующая находка, совершенная при исследовании головного мозга у транссексуалов, перенесших оперативную смену пола с мужского на женский. При этом исследовании было выявлено, что эти пациенты имели структуру головного мозга более подходящую женским особям, чем мужским. Два ядра головного мозга (центральная часть опорного ядра терминального тяжа и промежуточное ядро переднего отдела гипоталамуса (т.е. ядро Кахаля)), которые обладают свойствами полового диморфизма, при исследовании полученного материала оказались ближе к женскому варианту развития, чем к мужскому (по размеру). Но всё равно по-прежнему неизвестно, какую роль они играют в процессе гендерной самоидентификации [7,8,18]. Субъекты *MtF* (лица, перенёсшие оперативное лечение по смене пола на женский), у которых было изучено опорное ядро терминального тяжа, принимали эстрогены вплоть до своей смерти, и гормон-опосредованный эффект не может быть исключен в этом случае. С другой стороны, касательно промежуточного ядра переднего отдела гипоталамуса было выяснено, что в строении этого ядра не имеется различий между женщинами детородного возраста и женщина в постменопаузальном периоде, то есть предполагаемая «феминизация» этого ядра не была обусловлена приёмом эстрогенов и транссексуалов *MtF*. Было выдвинуто предположение, что ядро Кахаля как минимум частично является показателем атипичной половой самоиндентификации именно в головном мозге и что изменения в ядре Кахаля и центральной части опорного ядра терминального тяжа могут принадлежать целому комплексу анатомических структур,

функция которых – гендерная самоидентификация индивида [5,7,18,22].

Эти сообщения иллюстрируют сложность половой дифференцировки, проблемы поиска путей её развития и возможные западни на этом поприще. Половые различия хорошо описаны, но механизм возникновения этих половых различий совершенно не определен [7]. Существует много исследований, в которых интенсивно изучалась роль половых гормонов на животных моделях (в большинстве случаев), в которых исследователи пытались перекинуть мостик понимания между воздействием половых гормонов и половой самоидентификации в человеческом организме [2,6,7,10,15-17,20,21]. В этом отношении предпринимаются попытки изучения «генов-кандидатов», вовлеченных в синтез и функционирование половых гормонов, у транссексуалов. В дополнение к гормонопосредованным эффектам в настоящее время установлено много данных, согласно которым половая дифференцировка связана также с неполовыми клетками и особенностями их функционирования у каждого индивида в отдельности [22].

Одним из первостепенных направлений в этом вопросе является выяснение роли наследственных факторов в гендерной дисфории, для этого проводятся исследования генеалогических древ тех семей, в которых встречается такая особенность полового развития [8,12]. Следующим шагом будет идентификация этих играющих роль наследственных факторов, а так же их созависимость с генами, регулирующими работу половых гормонов. Впоследствии, при каком-либо успехе, можно было бы напрямую адресовать эффекты определенных гормонов к половой дифференцировке (т.е. не абсолютно «обвиняя» во всём половые гормоны), и так можно было бы разработать новую концепцию половой дифференцировки и самоидентификации [5,7]. В конечном итоге, в настоящее время мировая медицинская общественность обсуждает вопросы гендерной дисфории, половой самоидентификации и генетической подоплёки в этих вопросах [5,7,9]. Помимо просто генетических аспектов, современная наука пытается изучать эпигенетические вопросы – устойчивые изменения в экспрессии генов, которые возникают вследствие развития организма-носителя, дифференцировки его тканей и под влиянием факторов окружающей среды на этот организм, – которые могут подарить новый взгляд современной науки на взаимоотношения между половой самоидентификацией и генетическим аппаратом [9,19].

Наследственность как важный фактор в возникновении гендерной дисфории стала рассматриваться не так давно [7]. Первым шагом в изучении генетических факторов как причины гендерной дисфории является установление степени, с которой гендерная дисфория зависит от генетических факторов или же от факторов окружающей среды (включая и гормональный уровень в ранние годы развития, и психосоциальные факторы). Изучение наследственности даёт возможность найти ответ на вопрос, какие из биологических или психологических особенностей индивида являются наследственно обусловленными. Большинство исследований по изучению гендерной дисфории проводилось на монозиготных близнецах [5,7,8,12,13].

Первое изучение наследственности при гендерной дисфории провели в 1999 г. Анализировали данные классического исследования близнецов от 1976 г. В этом исследовании участвовало 839 пар одинакового пола (ученики средней школы США, 16-17 лет). Использовалось несколько шкал «мускулинность-феминность», исследование гендерных характеристик проводилось в соответствии с методикой Байесовской вероятности (опрашиваемые соотносили определенные высказывания со своей собственной личностью). Результаты были таковы, что исследователи сочли нужным возложить 53% ответственности за гендерную самоидентификацию на наследственные факторы. Позже другими исследователями был применен этот же метод, но на большей когорте, и здесь уже было обнаружено, что на наследственные факторы приходится 23-47% становления половой самоидентификации [5,7,8,12,13].

В 2000 г. группой исследователей было проведено изучение наследственности в гендерной самоидентификации на 1981 паре взрослых близнецов (средний возраст 29 лет), у которых в детстве выявлялась гендерная неконформность. В этом исследовании было показано, что у мужчин гендерная самоидентификация зависит от наследственных факторов на 50-57%, у женщин – на 37-40%. Это исследование фокусировало своё внимание на детской

половой неконформности, и заявляло её как компонент формирования сексуальной ориентации у взрослых. Однако исследование проводилось с учётом данных, предоставляемых самими исследуемыми, поэтому необходимо учитывать воздействие стандартной ошибки (ошибки памяти) [7].

В 2002 г. опубликована работа по исследованию 314 близнецов (96 монозиготных и 61 дизиготная пара, возраст от 4 до 17 лет) в области нарушения половой самоидентификации. Наличие гендерной дисфории устанавливали по специфической шестипунктовой шкале, основанной на критериях *DSM-IV*, оценка ранжировалась от 4 до 24 баллов. При результате от 15 и выше наличие гендерной дисфории считали высоковероятным. Было выявлено, что чем старше возраст близнецов, тем выше у них частота наличия гендерной дисфории именно в паре. При возрасте близнецов 11-17 лет частота сочетания «оба близнеца в паре обладают гендерной дисфорией» составляла 62%; если же возраст близнецов составлял 4-10 лет, то частота сочетания «оба близнеца в паре обладают гендерной дисфорией» составляла 2,3%. Но данные для ранжировки по критериям *DSM-IV* были получены от матерей, и это может являться причиной некоторых ошибок [7,8].

В 2005 г. было сообщение об исследовании 5799 пар близнецов в возрасте 3-4 года, в котором родители оценивали своих детей по шкале «маскулинность-феминность». Мальчиков относили к группе «гендерно атипичные», если они были оценены с высокой феминностью или же с низкой маскулинностью по отношению к другим мальчикам, подобная схема применялась для девочек. В группе «абсолютно атипичного гендера» было 26% мальчиков и 74% девочек [7,12].

В 2006 г. изучались генетические факторы и факторы внешней среды на трансгендерное поведение у близнецов 7 лет (7000 пар близнецов) и 10 лет (4250 пар близнецов). Поведение оценивалось со слов родителей. Встречаемость признаков трансгендерного поведния отмечалась в группе «10 лет» у 2,4% мальчиков и 3,3% девочек; в группе «7 лет» – у 3,2% мальчиков и 5,2% девочек. Наследственные факторы были оценены исследователями в обеих группах примерно одинаково (77% в группе «7 лет» и 71% в группе «10 лет») [5,7,8].

Большинство исследований сообщают о серьёзной роли наследственности в становлении поведения, которое обеспечивает индивиду его половая самоидентификация [4,5,7-9,12,13]. Однако же, ключевым вопросом до сих пор остаётся тот факт, что неизвестно, какие же конкретно наследственные факторы (т.е. какие гены, мутации) создают гендерную дисфорию. Большинство исследований фокусируется на маскулинности и феминности и не включают в себя критериев именно самой дисфории, самого недовольства гендером. Одним из таких малочисленных исследований является работа 2002 г., использовавшая опросник, основанный на критериях *DSM-IV* о гендерной самоидентификации. Так же в 2006 г. проводилось психологическое исследование, в котором двумя основными вопросами являлись «я хотел/хотела бы быть противоположного пола» и «этот человек ведет себя, как представитель несвоего пола» [5,7,8].

Другим важным моментом для критики почти всех перечисленных исследований является тот факт, что исследования проводились в группах с крайне юным возрастом и так и остался не разъясненным тот факт, с какой же частотой гендерная дисфория встречается у молодых людей в пубертате и у взрослых.

В 2012 году сообщили об исследовании близнецов, в паре у которых у одного из них была обнаружена чёткая гендерная дисфория. Исследовались 23 пары монозиготных близнецов женского пола и 21 пара дизиготных близнецов одинакового пола. Было установлено, что среди монозиготных близнецов частота встречаемости гендерной дисфории у обоих близнецов составила 9 пар (39,1%), и в контраст этому – ни в одной паре дизиготных близнецов не было обнаружено одновременного возникновения гендерной дисфории у двух близнецов. Несмотря на то, что выборка была не столь велика, результаты этого исследования всё-таки чётко показывают важность наследственности и генетических факторов в возникновении гендерной дисфории [5,7,12].

В настоящее время предпринимаются попытки обнаружить и подтвердить значение *генов-кандидатов*, вовлеченных в становление половой самоидентификации и вероятных виновников гендерной дисфории [7,9-11,15-17]. Лишь малое количество генов исследуется в фокусе гендерной дисфории. Сам каркас, базис современной теории возникновения гендерных

нарушений ведет нас через головной мозг и различия в половом поведении к генам, которые вовлечены в биосинтез и функционирование половых гормонов. Если предположить, что центральная роль в развитии головного мозга в плане половых различий принадлежит половым гормонам, то тогда и изменения в уровне половых гормонов ответственны за гендерную дисфорию. Для установления этого факта (или его опровержения) могут помочь исследования по обнаружению различий между когортой транссексуалов и общей популяцией [1,5,7].

Нарушения и полиморфизм рецепторов половых гормонов и ферментов, задействованных в стероидогенезе, могут быть виновниками гендерной дисфории [2,6,7,9-11,15-17]. Информация о синтезе половых гормонов, о необходимых для этого ферментах и о функционировании и образовании рецепторов половых гормонов полностью заключена в генетическом аппарате клетки [7].

Некоторые ферменты стероидогенеза, их нарушения и полиморфизм, были изученные в транссексульной популяции [2,6,7,9-11,15-17]. Мутации генов, каким-либо образом влияющих на половые гормоны, могут приводить к нарушению сексуального развития. Тогда дифференцировка и внутренних, и наружных половых органов может нарушаться. А вот полиморфизм генов имеет куда менее двоякий эффект. Термин «транссексуал» используется для обозначения человека, страдающего от чрезмерно выраженной гендерной дисфории. В отличие от всех остальных людей, страдающих гендерной дисфорией, транссексуалам необходима именно «переделка» пола [1,3,5,13,14].

Ген *$Pc450_{17}$ (CYP17)* локализован в хромосоме *$10_q24.3$*. Его мутация, вызывающая полный комбинированный дефицит *17-α-гидроксилазы* и 17,20-лиазы приводит к невозможности синтеза андрогенов. Результатом такой мутации будет наличие женских наружных половых органов у индивидов с генотипом *46XY* [6,7]. Был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм (*CYP17A2T>C SNP* [снип]) и его наличие ассоциируется с завышенными уровнями эстрадиола и прогестерона плазмы крови. На биологической модели (грызуны) было показано, что эстрадиол и прогестерон играют роль в половой дифференцировки головного мозга [19], и такое открытие доказывает, что этот ген мог стать интересным объектом для изучения в когортах *MtF и FtM* (лица, перенесшие операцию по коррекции пола на мужской).

5-α-редуктаза (SRD5α2): ген *SRD5α2* расположен в хромосоме *2p23*, содержит в себе 5 экзонов и 4 интрона, кодирует 254 аминокислоты. Мутации в этом гене ведут к гиповирилизации индивидов с генотипом *46XY*. Известны некоторые варианты полиморфизма этого гена, которые ассоциированы с синдромом поликистоза яичников [10] и раком простаты [16]. Однонуклеотидный полиморфизм (*SRD5A2 V89L SNP*) в кодоне 89 первого экзона вызывает замену валина на лейцин, и результатом будет сниженная почти на 30% активность *5-α-редуктазы* и снижение концентрации метаболитов тестостерона. Были так же обнаружено повышение частоты случаев гипоспадии при гиперэкспрессии этого гена в сравнении с группой контроля. Полиморфизм этого гена может быть ассоциирован с гипервирилизацией и других органов, например головного мозга, и следствием будет гендерная дисфория [5-7,10,16].

Ароматаза (*cP450arom*): у людей *cP450arom* является продуктом единственного гена *CYP19*, расположенного в хромосоме *15q21.1*. Его последовательность включает 9 экзонов, в которых производится трансляция, инициация и терминация. К тому же, есть дополнительный первый экзон, который не подвержен трансляции, но ответственен за наличие *cP450arom* в разных тканях. Ароматаза вырабатывается в плаценте, гонадах, головном мозге (особенно много её в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине), и вовлечена в мультифакторную регуляцию почти всех групп гормонов, уровень которых заметно отличается в различных тканях [7,20,21].

Клинические симптомы недостаточности ароматазы различны при генотипах 46*XX* и *46XY*. У мужчин (*46XY*) дефицит обычно проявляется после пубертата и выражается в высоком росте, худощавом телосложении, уменьшением минерализации костной ткани, снижением фертильной функции, инсулинорезистентности, дислипидемии. У женщин же (46*XX*) недостаточность ароматазы проявляется с рождения (несформировавшиеся по какому-либо полу половые органы). В нормальных условиях ароматаза защищает плод с женским генотипом от избыточного эффекта андрогенов, произведенных надпочечниками. Если же

имеется недостаток ароматазы, то плод подвергается воздействию чрезмерно высокого уровня андрогенов, что выражается в вирилизации наружных половых органов. В 2007 году сообщалось об особом случае, когда персона с генотипом *46XX* даже воспитывалась как мальчик и определяла свою принадлежность к мужскому полу (это выражалось в гендерной роли и сексуальной ориентации). У этого пациента было отмечено спонтанное развитие молочных желез до степени 4 по шкале Таннера в возрасте 14 лет. Для коррекции состояния была проведена сальпингоовариоэктомия. Однако же, недостаточность ароматазы – довольно редкое явление, в литературе есть сообщение менее чем о 20 случаев подобных проявлений [5,7,21].

Более распространённым является вариант полиморфизма гена ароматазы, выраженный в 4 интроне в повторе $(TTTA)_n$, и который ассоциирован со снижением минерализации костной ткани и повышенным риском переломов, развитием рака молочных желез, высоким уровнем половых гормонов плазмы крови у обоих полов и раком эндометрия у женщин. Так же сообщалось о некоторых однонуклеотидных полиморфизмах, влияние которых связано с гиперандрогенизмом у молодых женщин. Всё это свидетельствует о важности роли ароматазы в модуляторном эффекте на эндокринную систему и метаболизм человеческой пропуляции в целом. Ароматаза вырабатывается в головном мозге плода [20,21] и играет крайне важную роль в дифференцировке и развитии головного мозга у грызунов [4,7,20,21]. На основании всего вышесказанного можно сделать вывод, что ген *CYP19* является привлекательным кандидатом для изучения механизмов транссексуальности.

Андрогеновые рецепторы (АР): ген АР локализован на *X*-хромосоме (*Xq11*). Ген состоит из 8 экзонов, и их структурная организация аналогична генам других рецепторов стероидных гормонов. Полиморфизм полиглутаминовой последовательности широко распространен в популяции, однако же имеет своё функциональное значение: длина полиглутаминового участка АР, кодируемого *CAG*-повторами, может влиять на активность рецептора [23].

Синдром андрогенрезистентности является следствием полной или частичной резистентности к биологическим воздействиям андрогенов вследствие дисфункции андрогеновых рецепторов. При синдроме полной андрогенрезистентности все ткани, в том числе и головной мозг, абсолютно не подвержены любым влияниям тестостерона, и индивиды с генотипом *XY*, подверженные этому синдрому, обладают женским фенотипом и самоидентифицируют себя по гендеру как женщины. Клинические проявления частичной андрогенрезистентности зависят от степени подверженности наружных половых органов на воздействие андрогенов [7]. Число *CAG*-повторов может обладать регулирующим эффектом на фенотипическое проявление некоторых мутаций гена АР, выраженных в синдроме андрогенрезистентности, особенно когда фенотипические проявления и эффекты от мутации соотносятся. Количество *CAG*-повторов ассоциировано с некоторыми андроген-зависимыми расстройствами, такими, как синдром поликистозных яичников [17], мужское бесплодие, рак простаты [11], и даже может иметь влияние на рост у мальчиков [26]. Высокая нечувствительность к андрогенам в тканях головного мозга может давать свой вклад в развитие гендерной дисфории, и поэтому необходимо дальнейшее изучении влияния разных вариантов числа повторов $(CAG)_nCAA$ в транссексуальной популяции [7].

Эстрогеновый рецептор (ЭР): два подтипа ЭР похожи по структуре и лиганд-связывающим доменам на 55%. ЭР обоих подтипов широко распространены по всему человеческому организму, каждый в разных тканях и с разным паттерном экспрессии [7]. В гипоталамусе и миндалине головного мозга в большом количестве синтезируется мРНК ЭРα. Это может говорить о том, что популяция нейронов вовлечена в репродуктивную нейроэндокринную функцию точно так же, как и эмоциональная интерпретация событий человеческой жизни. В противоположность этому, структура гиппокампа, энторинальная кора и таламус являются областями, где доминирует ЭРβ. Это, в свою очередь, гипотетически свидетельствует о том, что ЭРβ вовлечен в когнитивные функции, не-эмоциональную память, моторные функции. ЭРα играет крайне важную роль в регуляции репродуктивного нейроэндокринного поведения (и формирования адекватной фертильности). ЭРβ ответственен за всё, что связано с нерепродуктивной деятельностью, такой, как обучаемость, память, тревога/расслабление, настроение [25].

Ген *ESR1*, кодирующий белок ЭР*α*, расположен в хромосоме 6 (*6q25.1*). Транскрипция его регулируется промоторами, которые дают начало вариантам мРНК с 5`-нетранслируемыми регионами. Полиморфизм повторов – *1174(TA)$_n$* в *ESR1* ассоциирован с такими состояниями, как ишемическая болезнь сердца, снижение минеральной плотности костной ткани, семейная преждевременная яичниковая недостаточность, эндометриоз. Функциональная важность повторов этих нуклеотидных участков до сих пор не до конца ясна, хотя есть сообщения о важной роли этих повторов в функционировании нетранслируемых регионов и об их влиянии на экспрессию гена. Помимо этого, полиморфизм ассоциирован с раздражительностью, невротизмом, выраженными нарушениями психики, асоциальным поведением, кондуктивными расстройствами [24].

Ген *ESR2*, кодирующий ЭР*β*, локализован на хромосоме 14 (*14q23*). Повтор *CA* в нетранслируемом участке гена (*1092+3607(CA)$_n$*) ассоциирован со снижение минеральной плотности ткани и с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны у женщин. При относительно низком числе повторов региона *CA* выявляется высокий уровень половых гормонов и низкий уровень секс-стероид-связывающего глобулина. В противоположность этому, повторы *TA* в гене *ESR1* не проявляют такого воздействия [7].

Прогестероновый рецептор ПР (*PR*): ген *PGR*, кодирующий *PR*, локализован на участке *11q21-q23* и использует раздельные промоторы и сайты начала трансляции, чтобы производить две изоформы – *PRA* и *PRB*. Хотя *PRA* и *PRB* делят между собой несколько структурных доменов, они используют разные факторы транскрипции, которые обладают лишь некоторым перекрестом. *PRB* функционирует в качестве активатора транскрипции в большинстве клеток, в то время как *PRA* транскрипционно неактивен и функционирует как мощный лиганд-зависимый супрессор транскрипции рецепторов половых гормонов. Первые 1470 аминокислот *PRA* содержат ингибиторный домен; делеция *N*-конца *PRA* превращает его в мутантную форму, которая функционально неотличима от *PRB*. В *PRA* обнаружена однонукдеотидная последовательность *+331G/A*, ассоциированная с высоким риском рака эндометрия [7].

Прогестерон и *PGR* играют важную роль в половой дифференцировке головного мозга крыс. Множество регионов головного мозга грызунов-самцов обладают высокой экспрессией гена *PGR*, и проявляют крайнюю степень полового диморфизма [2,4,7,18].

К настоящему времени в небольшом количестве исследований пытались обнаружить гены, которые как-либо связаны с развитием транссексуализма [5,7].

АР является привлекательным кандидатом для исследования, потому что иногда можно наблюдать полную потерю его функции у индивидов с женским фенотипом и женской половой самоидентифкацией при генотипе *46XY* [6,7,17]. В дополнение к этому, полиморфизм (*CAG)$_n$CAA*-повторов, как известно, обладает регуляторным эффектом. В исследовании 2005 года было выявлено, что длинная последовательность (*CAG)$_n$CAA*-повтора очень часто встречается у транссексуалов *MtF*. Позже это же открытие было подтверждено в исследовании 2009 года на 112 транссексуалах *MtF* европеоидной расы. А вот точно такое же исследование случай-контроль на азиатской популяции (Япония, 2009) этого явления не подтвердило [7].

Полиморфизм ароматазы (ген *CYP19*) и ЭР*β* изучался на трёх транссексуальных группах. В шведской популяции было выявлено, что длина последовательности (*TTTA)$_n$* в 4 интроне *CYP19* не отличается от группы контроля (2005). Это открытие подтвердилось сначала на австралийской (2009), затем на японской (2009) популяциях. Длина динуклеотида *CA*-повтора в пятом интроне гена ЭР*β* так же не отличалась в популяции транссексуалов и в группе контроля (шведская популяция, 2005) [7,13,14].

Проведено исследование однонуклеотидной последовательности *SRD5α2 V89L* у 100 транссексуалов *MtF* и 47 транссексуалов *FtM* с использованием групп контроля (915 женщин, 755 мужчин), где не было выяснено абсолютно чёткой ассоциации мутации *SRD5α2 Val89Leu L* с каким-либо видом транссексуализма. *SRD5α2* был отвергнут как кандидат на «ген транссексуализма». Затем была выяснена встречаемость *CYP17A2T>C* в группе 102 *MtF* и 49 *FtM*. Чётких различий найдено не было. Однако же было выявлено различие у транссексуалов *FtM* и их партнёров-женщин: транссексуалы *FtM* в целом по генотипу были более схожи с транссексуалами *MtF* и мужчинами из группы контроля. Таким образом, ген *CYP17* заявлен как кандидат на «ген транссексуализма *FtM*». Однако же,

никаких новых исследований по данному вопросу не проводилось с 2008 года [7,8].

Изучение наследственности обеспечивает основу для поиска генов-кандидатов, вовлеченных в развитие гендерной самоидентификации и гендерной дисфории. Половые гормоны делают большой вклад в половую дифференцировку головного мозга, по крайней мере, это доказано на биологических моделях, поэтому вполне очевидно предположение о том, что гены, который имеют власть над половыми гормонами, так же участвуют в половой дифференцировке [18,20]. Однако же результаты всех подобных исследований были скорее разочаровывающими. Из всех генов, которые вовлечены в биосинтез половых гормонов (*CYP17, CYP19, SRD5α2*), только *CYP17* оказался теоретически ассоциирован с транссексуализмом *FtM*. Из исследуемых рецепторов половых гормонов (AP, *ЭРβ, ЭРα, PGR*) только AP теоретически ассоциирован с транссексуализмом *MtF*. Эта находка, подтверждённая в двух исследованиях [4,7,10,16,18,23], может дать базу для теории вирилизации головного мозга за счёт андрогенов – это связано с длиной *CAG*-повторов и активностью андрогеновых рецепторов (чем больше длина повторов, тем ниже чувствительность тканей к андрогенам, и это ведет к гиповирилизации головного мозга) [7,21]. Полиморфизм *CYP17* ассоциирован с высоким уровнем эстрадиола и прогестерона сыворотки крови и в настоящее время теоретически ассоциирован с транссексуализмом *FtM* [5]. Однако же правильность этого открытия не подтверждается на группе контроля (женщины), но этот парадокс гипотетически можно объяснить тем, что проявления этого полиморфизма начинаются в периоде эмбрионального развития и являются больше эпигенетическими [7,9]. Как было изучено на грызунах, уровень половых гормонов важен, но так же важен и момент их действия, и продолжительность их действия [4].

Из-за сложности становления гендерной самоидентификации сложно представить, что какой-то единственный ген может быть ответственен за гендерную дисфорию. Половая самоидентификация – очень выдающаяся черта в личности человека, поэтому сложно сделать предположение, что она связана исключительно с полиморфизмом генов. Кроме этого, гены, подозреваемые в гендерной дисфории, вовлечены в каскад гормональных реакций, и многие подтвержденные исследованиями данные предостерегают медицинскую общественность от поспешных выводов – половая дифференцировка относится не только к половым гормонам, но и к генам, локализованных в половых хромосомах *X* и *Y*, экспрессируемых в неполовых тканях, и всё равно вносящих половые различия в структуру организма [22]. Этот эффект может обеспечивать различия в развитии генетического базиса гендерной самоидентификации и гендерной дисфории.

Классической теорией является унифицированная модель [7]. Классическая теория связи головного мозга и сексуального поведения составляют каркас для исследований транссексуальности. Однако же многие открытые генетические и биохимические явления не вписываются эту классическую теорию, главный фокус которой находится на головном мозге индивида. Новая парадигма половой дифференцировки объединяет и органную гипотезу, и гипотезу влияния генотипа [5,7].

Эффект половых хромосом. Недавний мета-анализ всех исследований, посвящённых распространению и схожести человеческих генов, объединил в себе 114863 индивида (61094 женщины, 53769 мужчин) европейского происхождения. Он показал, что между мужчинами и женщинами отсутствуют аутосомальные различия, если говорить о 95% человеческого генома [8]. Остальные же 5% генома имеют следующие особенности: (1) только мужчины владеют *Y*-хромосомой, (2) половые различия обоих полов заложены в *X*-хромосоме, и при этом половой диморфизм достигается вероятным включением/выключением каких-либо генов, (3) женщины наследуют одну из *X*-хромосом от отца. Так, можно сделать вывод, что половые различия возникают не только за счёт гормонов гонад. Одна из *X*-хромосом случайно выбирается в каждой клетке женского тела при транскрипции, и теоретически возможна ситуация, когда в 50% клеток будет считываться информация с *X*-хромосомы, получено от матери, а в других 50% – с *X*-хромосомы, полученной от отца. И тогда женский организм мозаичен по своей структуре, и «половая принадлежность» разных тканей в одном и том же организме может отличаться. У мужчин же такой мозаичности наблюдаться не может, поскольку их единственная *X*-хромосома наследуется от

матери. В дополнение к этому, вынужденная инактивация каких-либо генов на *X*-хромосомах может сделать женский генотип более чувствительным к любым воздействиям окружающей среды, особенно в период эмбрионального развития, и это было продемонстрировано на биологических моделях (мыши) [4,5,7,9].

Пациенты с синдромом Тёрнера в целом обладают женским фенотипом, а вот их кариотип – *45X*. В противоположность этому, пациенты с синдромом Клайнфельтера имеют мужские гениталии (включая и яички), и характеризуются хромосомальным набором *47XXY*. Обратив внимание на это соотношение, можно сделать теоретический вывод, что мужской пол – это вынужденное состояние организма, и если присутствует одна *Y*-хромосома, то можно пренебречь эффектом любого количества *X*-хромосом. Даже у индивидов с кариотипом *XXXXY* есть яички. Однако, у пациентов с синдромом Клайнфельтера (*XXY*), точно так же, как у пациентов с кариотипом *XXXXY*, яички критически анормальны и фенотип этих пациентов частично феминизирован. Эта феминизация может включать в себя: женский хабитус, оволосение по женскому типу, гинекомастия, высокий тон голоса. Механизм этой феминизации неизвестен, теоретически он может быть связан с уровнем эстрогенов, поскольку он может быть повышен из-за наличия более чем 1 копии *X*-хромосомы. Похожим образом соотносится уровень эстрогенов у больных с синдромом Тёрнера и у почти здоровых женщин, хотя синдром Тёрнера выражен женским фенотипом, при его наличии точно так же выражена нехватка эстрогенов, а вот у почти здоровых женщин с кариотипом *46XX* такой нехватки не наблюдается. Так, например, при синдроме Тёрнера нет чёткого нормального развития молочных желёз, и, что более важно, яичники с оогониями можно обнаружить только на стадии плода, а у взрослых они замещаются гонадным тяжом или вовсе отсутствуют [7]. Это подтверждает, что для нормального постнатального развития яичников необходимо наличие двух активных *X*-хромосом. Следовательно, базовая, принятая по умолчанию ситуация отсутствия *Y*-хромосомы не обеспечивает нормальной функциональности яичников при отсутствии второй адекватной копии *X*-хромосомы, и нормальный женский фенотип обеспечивается не только отсутствием *Y*-хромосомы, а скорее присутствием двух функционирующих *X*-хромосом.

На биологических моделях (мыши) было проведено исследование по схеме генотипа четырёх вариантов (*FCG*). Ген, обуславливающий развитие тестикул (*SRY*) был удален из *Y*-хромосомы и перенесен в аутосому, таким образом, теоретически, тестикулы должны были развиваться и в случае кариотипа *XX*, и при кариотипе *XY*. Результаты были следующими. У мышей с кариотипом *XX* развивались яички, в то время как у мышей с кариотипом *XY* развивались яичники. Это позволило сравнить мышей с набором одинаковых половых хромосом, но с разным фенотипом по половым железам. На сегодняшний день получен результат, что у мышей с одинаковым фенотипом, но разным кариотипом нет различий в поведении [18]. Эта модель может продемонстрировать именно генетическую основу для половой дифференцировки головного мозга. Так, например, плотность вазопрессиновых нейросекреторных волокон в латеральном ядре перегородки, части лимбической системы, была выше у мышей с кариотипом *XY*, чем у мышей с кариотипом *XX*, хотя гонады у них были одинаковые. В процессе эмбриогенеза было отмечено большее количество дефектов нервной трубки у особей с женским фенотипом и кариотипом *XX*. Мыши-самки с кариотипом *XY* проявляли большую агрессию, чем мыши самки с кариотипом *XX* [4,5,7,18].

Некоторые проявления полового диморфизма головного мозга и других общих для обоих полов тканей не могут быть зависимы только лишь от эффектов половых гормонов. Например, самцы зебровой амадины известны своими трелями в брачный период, а вот самки амадины не поют вовсе. Эта особенность самцов амадин связана с некоторыми областями головного мозга, которые у самцов как раз намного больше, чем у самок. Начальные орнитологические исследования выявили, что искусственное введение и андрогенов, и эстрогенов у птенцов-самок вызывало развитие головного мозга по мужскому типу. Андрогены, которые организм не мог преобразовать в эстрогены, вызывали меньшую маскулинизацию, а андрогены, которые свободно конвертировались в эстроген, вызывали меньший эффект, чем искусственно введенный эстрадиол. На основа-

нии этого был сделан вывод, что в случае самок амадин эстрадиол является мощным маскулинизирующим агентом [5,7]. Однако же, маскулинизирующая доза эстрогенов крайне велика, и даёт схожий результат и у самок, и у самцов зебровой амадины. Но ни один из вариантов введения эстрогенов не вызывал абсолютно полной маскулинизации самок амадин. Для проверки феминизирующего и демаскулинизирующего эффекта искусственных эстрогенов у самцов амадин было проведено исследование, в котором самцы-птенцы получали эстрогены, но в этом исследовании не было выявлено какого-либо эффекта феминизации головного мозга птиц [5]. В дальнейшем постановили, что ни оперативная кастрация, ни введение блокаторов андрогеновых рецепторов (флутамид) не могло предотвратить половую дифференцировку головного мозга. Для проверки предполагаемой роли эстрогена как главного фактора адекватного формирования головного мозга у самцов амадин, был применен опыт с ингибитором синтеза эстрогенов (фадрозол). Эта попытка, по сути, так же провалилась, поскольку не было достигнуто полной демаскулинизации головного мозга у самцов амадин. В дополнение к этому было выяснено, что если генетическим самкам-птенцам амадинов пересадить жизнеспособные яички и удалить яичниковую ткань, то их головной мозг либо вообще не проявит какой-либо маскулинизации, либо проявит её в крайне малой степени [5,7,18,19]. Вся эта череда исследований очень чётко говорит о том, что за становление адекватной маскулинизации головного мозга у самцов зебровых амадин ответственны не только мужские гонады и не только мужские половые гормоны.

В классе Млекопитающих биологической моделью служили мыши без надпочечников и половых желез [4]. Это был специально выведенный мыши с отключенным стероидогенным фактором 1 (*SF-1*), одним из ядерных рецепторов, в норме синтезирующихся и в стероидогенной, и в нестероидогенной тканях. Эти биологические модели с рождения были лишены половых желез и надпочечников, гипофизарные гонадотропные клетки не функционировали, а структура вентромедиальных ядер гипоталамуса была изменена. У мышей с отключенным *SF-1* генитальный гребень формируется на эмбрионический день 10.5 (*E10.5*), но далее запускается апоптоз, и генитальный гребень исчезает к эмбриональному дню 15.5 (*E12.5*). В последствии у этих животных развиваются внутренние и внешние половые органы по женскому типу без половых желез вне зависимости от генетического пола [4]. Поскольку выработка стероидогенных ферментов у мышиных эмбрионов запускается примерно на день *E13* в яичках (яичники в эмбриональном периоде неактивны), совпадая с началом продукции тестостерона, мыши с «выбитым» *SF*-1 не подвержены экспозиции эндогенных половых гормонов. Именно поэтому они представляют собой идеальную модель для изучения гонад-зависимой и гонад-независимой половой дифференцировки головного мозга в отсутствие гена стероидогенного фактора 1 [4,5,7]. Мыши с отключенным геном *SF-1* в обычных условиях умирают вскоре после рождения из-за надпочечниковой недостаточности, но могут быть спасены стандартной фармакотерапией и пересадкой функционирующих надпочечников. Было обнаружено, что выработка нейрональной *NO*-синтазы в преоптической области/переднем гипоталамусе повышена у мышей дикого типа и у мышей-самцов с отключенным *SF-1*, и теоретически это может являться следствием гонад-независимой половой дифференцировки головного мозга [7].

Существует еще один подход к изучению этиологии половой дифференцировки головного мозга – вмешаться напрямую в экспрессию генов половых хромосом. Ген *SRY* *Y*-хромосомы начинает работать в человеческом организме еще на стадии зиготы. У мышей транскрипция гена *SRY* начинается на стадии бластоцита. Помимо гонад, этот ген у мышей работает в головном мозге эмбриона, включая и мезэнцефалон, и гипоталамус. Это подтверждают исследования на биологических моделях по схеме генотипа четырёх вариантов (*FCG*). Нейроны мезэнцефалона, полученные от таких мышей, были выращены на специальных средах, и было показано, что среди нейронов *XY*-мышей, вне зависимости от принадлежности их половых желез, присутствует больше допаминэргических нейронов. Это подтверждает результаты ранних исследований, в которых было показано на биологических моделях (крысы), что взятые отдельно нейроны мезэнцефалона так же демонстрируют становление половой дифференцировки даже на стадии эм-

брионального развития. Для объяснения такого вида половой дифференцировки было выдвинуто предположение, что экспрессия генов *Y*-хромосомы в головном мозге создаёт развитие нейрогенетического контура, то есть специфическую парадигму взаимодействия психики и генетического аппарата. В головном мозге мышей РНК гена *SRY* можно обнаружить на всех стадиях развития, в том числе и у взрослой особи [4,5,7,18,19]. Все эти факты демонстрируют прямое воздействие *Y*-хромосомы на головной мозг мужских особей, которое обеспеченно именно на генетическом уровне, без какой-либо необходимости наличия мужских половых гормонов.

Классический взгляд на становление половой дифференцировки в тканях и органах человека и других млекопитающих настаивает на том, что генетические факторы, определяющие пол организма, влияют лишь на «судьбу» гонад, и через такой путь определяют будущий пол индивида. Некие генетические факторы маскулинности влияют на зачатки гонад у плода, и те становятся яичками. Яички, в свою очередь, синтезируют гормоны, которые и определяют возникновение половой дифференцировки по мужскому типу. В отсутствие «факторов маскулинности» гонады сами по себе становятся яичниками, и тогда отсутствие мужских половых гормонов приведет к половой дифференцировке по женскому типу [5,7]. Основываясь на этом базисе, новая парадигма становления половой дифференцировки в тканях организма объединяет в себе и классический взгляд, и современный – в новую теорию добавлены дополнительные эффекты, зависящие от половых хромосом. Эти эффекты были систематизированы и обобщены Арнольдом в 2009 году [5,7], констатировавшим, что «*Все онтогенетические половые различия в фенотипе происходят из разницы эффектов генов половых хромосом, которые являются единственным в своём роде отличием между мужской и женской зиготами. Комплект X-генов и Y-генов представляет собой начальный полоспецифический фактор, вызывающий половые различия, развивающиеся при взрослении. Первичным из этих генов является ген SRY, потому что он контролирует половую дифференцировку гонад, и таким образом устанавливает специфический вариант секреции половых гормонов, длящийся на протяжении всей жизни индивида. Эти гормоны, а особенно тестостерон и эстрадиол, воздействуют во всём организме как факторы становления каких-либо процессов (долговременный и перманентный эффекты) и как факторы активизации каких-либо процессов (обратимый и кратковременный эффекты). Они определяют тренд развития организма, обеспечивают большинство известных вариантов полового диморфизма, включая половые различия в восприимчивости и в прогрессировании заболеваний. Кроме гена SRY воздействием на организм обладают различные X-гены и Y-гены, которые обеспечивают самые разнообразные эффекты на мужские и женские соматические клетки. Варианты этих воздействий невообразимо многочисленны, поскольку каждый организм обладает своей особенной копией X- или Y-хромосомы. Самые разнообразные факторы, влияющие на половую дифференцировку, взаимодействуют друг с другом, работая совместно или в антагонизме, обеспечивая еще большее разнообразие возможных итогов своего взаимодействия. По сути, начало пола берётся из двух вариантов – XX или XY, которые обеспечивают развитие гонад. Но это только самая основа становления половой дифференцировки, потому что в дальнейшем сами гонады так же начинают влиять на генетический материал клетки, и, взаимодействуя с различными факторами окружающей среды и с остальными генами X- или Y-комплекта, каждый раз обеспечивают непредсказуемый результат*» [5].

Ключевым в этой модели является то, что она отвергает абсолютное, безоговорочное и единовластное влияние гонад и производимых ими гормонов на не-половые признаки организма (ткани, органы, клетки вне половой системы) [5,7]. Ранее считалось, что половые железы и синтезируемые ими гормоны являются единоличными властителями над не-половыми тканями и органами и только они определяют путь дальнейшей дифференцировки тканей индивида (в том числе, и клеток головного мозга) [7]. Но в современной модели гендерного становления организма человека и Млекопитающих такая парадигма отвергается, и выдвигается теория, что половая дифференцировка главным образом зависит от воздействия генетического аппарата *X*- и *Y*-хромосом. Безусловно, половые гормоны имеют большое влияние на становление организма, потому что именно половые гормоны влияют на гендерный фенотип организма. Однако же самую

главную роль в половой дифференцировке зиготы играют комплекты *X*- и *Y*-хромосом. На генетическом уровне существует три фактора, определяющие половую дифференцировку, гендерную идентификацию и гендерную самоидентификацию индивида [5,7]:

1. Ген *SRY;*

2. Остальные гипотетические (еще не известные и не до конца изученные) гены *X*- и *Y*-хромосом;

3. Конститутивная разница между кариотипами *XX* и *XY*.

Предложенная Арнольдом в 2009 году модель становления половой дифференцировки является уникальной, потому что применима ко всем тканям и органам организма, и так же отражает гипотетические причины многообразия возможных оттенков фенотипа. Ранее всё, что касалось половой дифференцировки тканей, относили к половым гормонам и на них полностью складывали всю ответственность [7]. Это искусственно разделяло организм на гонады и на «все остальные» ткани. В современной же модели этого искусственного разделения нет, и медицинская общественность снова возвращается к восприятию организма в целом, даже говоря о половой дифференцировке. Восприятие организма как единого целого поможет в поиске генетических аспектов, ответственных за половую самоидентификацию индивида, поскольку позволит рассматривать взаимодействие организма и окружающей среды, а не только взаимоотношения половых желез и остальных тканей организма [1,3,5,7,9,13,14].

Перспективные исследования генетических причин гендерной дисфории могут проводиться по двум направлениям. Одним из возможных вариантов может быть изучение генетических причин половых различий головного мозга и ЦНС, основанное на том, что гендерная дисфория гипотетически является девиацитq в половом диморфизме головного мозга. Для обоснования этой гипотезы будут необходимы исследования, основанные на изучении классических эндокринологических проблем – синтез и активность половых гормонов, связанные с внедрением современных молекулярных генетических методов для изменения действия гормонов в организме и в особенности их действия на не-половые клетки. Кроме этого, гипотетически в исследованиях этого типа можно использовать методы, связанные с манипуляциями на половых хромосомах, на комплекте их генов [5,7,9].

«*Если вы заинтересованы в расследовании причин половой дифференцировки и полового диморфизма, то вы должны расширить горизонты своего восприятия и оттолкнуться от границ гонад и прямого, исключительного, единовластного влияния половых гормонов на становление половой идентификации организма. Необходимо расширять своё представление от половых желез, проводить мысль к половым гормонам, вести её дальше к генетическому комплекту половых хромосом, и при этом не забывать об эпигенетическом воздействии*» [5].

Одним из перспективных направлений изучения гендерной дисфории является исследование эпигенетических факторов. Клетки многоклеточного организма генетически гомогенны, но структурно и функционально гетерогенны, обладают разной экспрессией генов. Все эти различия возникают в ходе развития организма, и очень многое зависит от половой дифференцировки. Эпигенетика ведет к изучению различных альтераций в потенциальной экспрессии генов, которые возникают вследствие [9,19]:

1. Филогенетическое развитие;

2. Дифференцировка тканей;

3. Влияние внешней среды.

В дополнение к этому, теория эпигенетической регуляции экспрессии генов демонстрирует возможности взаимодействия наследственных факторов и факторов окружающей среды, и через это может проясниться возможность регуляции экспрессии генов в зависимости от факторов окружающей среды [7]. Теория эпигенома проясняет содружественную работу генов и окружающей среды. К настоящему времени, лучшим объяснением воздействия эпигенетических факторов является модификация гистонов, основных ядерных белков, а также метилирование самой ДНК (добавление метиловой группы к цитозину в динуклеотиде цитозин-гуанин). В контексте разговора и половой дифференцировке, эпигенетические изменения предлагают устойчивый и универсальный механизм, под действием которого ранние гормональные влияния могут вносить изменения в сам базис генома и в последствие изменять уровень гормонов во взрослой жизни индивида и его поведение [9]. На модели грызунов к настоящему времени продемонстрировано, что рецепторы половых гор-

монов полностью подвержены эпигенетическим изменениям. Метилирование ДНК демонстрирует своё влияние на *ЭРα* – при определенных эпигенетических воздействиях в коре головного мозга резко возрастает количество *ЭРα* у обоих биологических полов. Более того, самцы-крысы демонстрируют большую экспрессию *ЭРα* в сравнении с самками в определенных регионах коры головного мозга. Касательно АР было показано, что метилирование промотера этого рецептора возрастает в присутствии тестостерона и уменьшается в присутствии эстрадиола [4,9,18,19,22]. Эпигенетические механизмы работают вне зависимости от пола и генетической основы, и при этом они заставляют работать пол и генетику совместно. С помощью эпигенетических механизмов организм способен к тонкой тканеспецифичной настройке плотности присутствия эстрогеновых, андрогеновых и прогестероновых роецепторов. Активность транскрипции генов так же воздействует на эпигенетические механизмы. Эти процессы динамически регулируются во время развития головного мозга эмбриона и демонстрируют зависимость становления половой дифференцировки и от генома, и от эпигенетических механизмов, и от половых гормонов, и от простейших факторов окружающей среды. Более того, эпигенетические механизмы сами зависимы от половой дифференцировки тканей, и их активность в организме грызунов зависит от вида ткани [7,9]. Совместно, глубокое базисное взаимодействие всех уровней регуляции в некотором роде зависит от вида половых гормонов, и от того, как эти половые гормоны специфически влияют на нервную систему индивида во время становления его полового развития и половой самоидентификации [19]. Изучение эпигенетики у индивидов с транссексуализмом может помочь в обнаружении генов, вовлеченных в гендерную идентификацию индивида, и так же влияющих на все факторы половой дифференцировки головного мозга. Поскольку эпигеном влияет и на окружающую среду, и окружающая среда влияет на эпигеном, то эпигенетика гипотетически может обеспечивать влияние психологических и социальных факторов на гендерную самоидентифиткацию индивида. Эта гипотеза была подтверждена на исследовании крыс: юные самцы-крысы, воспитанные исключительно в обществе старших крыс-самок, демонстрировали повышение плотности *ЭРα* в коре головного мозга по сравнению с контрольной группой, члены которой взращивались в среде с «родителями» обоих полов [7,15]. Это исследование демонстрирует, в сколь ранний период развития организма начинает вмешиваться эпигенетика.

Вторым направлением исследований особенностей половой самоидентификации может стать изучение распространённости генов (включая однонуклеотидный полиморфизм, особенности метилирования), которые встречаются у лиц с гендерной дисфорией. Такие исследования не продемонстрируют, какие же именно гены вовлечены в становление гендерной дисфории, но они помогут составить средневзвешенную геномную карту индивида с нарушениями половой самоидентификации. Кроме того, в таких исследованиях есть вероятность определить, какая же часть человеческого генома содержит наибольшее количество генов, ответственных за половое развитие, половую самоидентификацию и половую дифференцировку организма [5].

Заключительной частью могли бы стать исследования с применение методики лучевой диагностики – *магнитно-резонансной томографии* (МРТ). Собрав данных таких исследований, их можно будет соотнести с исследованиями генома. Гипотетически, такое сравнение могло бы подсказать научной медицинской общественности, какие особенности человеческого генома имеют органическое выражение [5].

На современном этапе все исследования, которым можно доверять, по наследованию гендерной дисфории чётко демонстрируют, что в половую самоидентификацию личности заложен генетический фактор [5,7]. Ещё неизвестно, какие генетически вариации (полиморфизм, или же всё-таки мутация) вовлечены в синтез, активность половых гормонов (включая и их рецепторы). Большая часть проведенных исследований не демонстрирует чёткого различия генетического материала между контрольными группами и лицами с гендерной дисфорией. Однако же всё так же не понятно, где стоит искать генетические причины, а где – сложные психосоциальные причины, которые, в свою очередь, так же могут быть обоснованы генетически.

Литература

1. Стандарты медицинской помощи транссексуалам, трансгендерам и гендерно неконформным индивидуумам / Коулман Э., Адлер Р., Боктинг У., Ботцер М., Браун Дж., Коэн-Кеттенис П. [и др.]. // 7-ая версия. Всемирная Профессиональная Ассоциация по здоровью транссексуалов, 2013. 143 с.

2. Akison L.K., Robker R.L. The critical roles of progesterone receptor (PGR) in ovulation, oocyte developmental competence and oviductal transport in mammalian reproduction // Reproduction in Domestic Animals. 2012. Vol. 47 (Suppl 4). P. 288–296.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Washington, D.C: Author, 2013. 947 p.
4. Arnold A.P. Mouse models for evaluating sex chromosome effects that cause sex differences in non-gonadal tissues // Journal of Neuroendocrinology. 2009. №21. P. 377–386.
5. Arnold A.P. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues // Hormones and Behavior. 2009. №55. P. 570–578.
6. Auchus R.J., Miller W.L. Defects in androgen biosynthesis causing 46, XY disorders of sexual development // Seminars in Reproductive Medicine. 2012. №30. P. 417–426.
7. Baudewijntje P.C. Kreukels, Thomas D. Steensma, Annelou L.C. de Vries. Gender Dysphoria and Disorders of Sex Development. Progress in Care and Knowledge. Focus on Sexuality Research. Springer US: Springer Science+Business Media New York, 2014. 357 p.
8. Boraska V., Jeroncic A., Colonna V., Southam L., Nyholt D.R., Rayner N.W. Genome-wide meta-analysis of common variant differences between men and women // Human Molecular Genetics. 2012. №21. P. 4805–4815.
9. Burri A., Cherkas L., Spector T., Rahman Q. Genetic and environmental influences on female sexual orientation, childhood gender typicality and adult gender identity // PLoS One. 2011. №6. P. 21–29.
10. Graupp M., Wehr E., Schweighofer N., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Association of genetic variants in the two isoforms of 5alpha-reductase, SRD5A1 and SRD5A2, in lean patients with polycystic ovary syndrome // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2011. №157. P. 175–179.
11. Gu M., Dong X., Zhang X., Niu W. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: A meta-analysis // Molecular Biological Reproduction. 2012. №39. P. 2615–2624.
12. Heylens G., De Cuypere G., Zucker K.J., Schelfaut C., Elaut E., Vanden Bossche H. Gender identity disorder in twins: A review of the case report literature // The Journal of Sexual Medicine. 2011. №9. P. 751–757.
13. Institute of Medicine. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people. Building a founda-

References

Koulman E, Adler R, Bokting U, Bottser M, Braun Dzh, Koen-Kettenis P, et al. [i dr.]. Standarty meditsinskoy pomoshchi transseksualam, transgenderam i gendernо nekonformnym individuumam [Standards of medical care for transsexuals, transgender and gender non-conforming individuals]. 7-aya versiya. Vsemirnaya Professional'naya Assotsiatsiya po zdorov'yu transseksualov; 2013. Russian.
Akison LK, Robker RL. The critical roles of progesterone receptor (PGR) in ovulation, oocyte developmental competence and oviductal transport in mammalian reproduction. Reproduction in Domestic Animals. 2012;47(Suppl 4):288-96.
American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Washington, D.C: Author; 2013.
Arnold AP. Mouse models for evaluating sex chromosome effects that cause sex differences in non-gonadal tissues. Journal of Neuroendocrinology. 2009;21:377-86.
Arnold AP. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. Hormones and Behavior. 2009;55:570-8.
Auchus RJ, Miller WL. Defects in androgen biosynthesis causing 46, XY disorders of sexual development. Seminars in Reproductive Medicine. 2012;30:417-26.

Baudewijntje PC Kreukels, Thomas D Steensma, Annelou LC de Vries. Gender Dysphoria and Disorders of Sex Development. Progress in Care and Knowledge. Focus on Sexuality Research. Springer US: Springer Science+Business Media New York; 2014.

Boraska V, Jeroncic A, Colonna V, Southam L, Nyholt DR, Rayner NW. Genome-wide meta-analysis of common variant differences between men and women. Human Molecular Genetics. 2012;21:4805-15.

Burri A, Cherkas L, Spector T, Rahman Q. Genetic and environmental influences on female sexual orientation, childhood gender typicality and adult gender identity. PLoS One. 2011;6:21-9.
Graupp M, Wehr E, Schweighofer N, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of genetic variants in the two isoforms of 5alpha-reductase, SRD5A1 and SRD5A2, in lean patients with polycystic ovary syndrome. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2011;157:175-9.
Gu M, Dong X, Zhang X, Niu W. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: A meta-analysis. Molecular Biological Reproduction. 2012;39:2615-24.
Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H. Gender identity disorder in twins: A review of the case report literature. The Journal of Sexual Medicine. 2011;9:751-7.
Institute of Medicine. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people. Building a founda-

tion for better understanding. Washington, D.C: The National Academies Press, 2010. 366 p.
14. Knudson G., De Cuypere G., Bockting W. Recommendations for revision of the DSM diagnoses of gender identity disorders: Consensus Statement of The World Professional Association for Transgender Health // International Journal of Transgenderism. 2010. №12(2). P. 115–118.
15. Kurian J.R., Olesen K.M., Auger A.P. Sex differences in epigenetic regulation of the estrogen receptor-alpha promoter within the developing preoptic area // Endocrinology. 2010. №151. P. 2297–2305.
16. Li J., Coates R.J., Gwinn M., Khoury M.J. Steroid 5-{alpha}-reductase Type 2 (SRD5a2) gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A HuGE review // American Journal of Epidemiology. 2013. №171. P. 1–13.
17. Lin L.H., Baracat M.C.P., Maciel G.A.R., Soares J.M.J., Baracat E.C. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2012. №120. P. 115–118.
18. McCarthy M.M., Arnold A.P., Ball G.F., Blaustein J.D., De Vries G.J. Sex differences in the brain: The not so inconvenient truth // Journal of Neuroscience. 2010. №32. P. 2241–2247.
19. Menger Y., Bettscheider M., Murgatroyd C., Spengler D. Sex differences in brain epigenetics // Epigenomics. 2010. №2. P. 807–821.
20. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders // Endocrine Reviews. 2011. №32. P. 81–151.
21. Montelli S., Peruffo A., Zambenedetti P., Rossipal E., Giacomello M., Zatta P. Expression of aromatase P450(AROM) in the human fetal and early postnatal cerebral cortex // Brain Research. 2012. №1475. P. 11–18.
22. Ngun T.C., Ghahramani N., Sanchez F.J., Bocklandt S., Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior // Frontiers in Neuroendocrinology. 2011. №32. P. 227–246.
23. Simanainen U., Brogley M., Gao Y.R., Jimenez M., Harwood D.T., Handelsman D.J. Length of the human androgen receptor glutamine tract determines androgen sensitivity in vivo // Molecular Cell Endocrinology. 2011. №342. P. 81–86.
24. Sundermann E.E., Maki P.M., Bishop J.R. A review of estrogen receptor alpha gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition // Menopause. 2010. №17. P. 874–886.
25. Ter Horst G.J. Estrogen in the limbic system // Vitamins and Hormones. 2010. №82. P. 319–338.
26. Voorhoeve P.G., van Mechelen W., Uitterlinden A.G., Delemarre-van de Waal H., Lamberts S.W.J. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents // Clinical Endocrinology (Oxf). 2011. №74. P. 732–735.

tion for better understanding. Washington, D.C: The National Academies Press; 2010.
Knudson G, De Cuypere G, Bockting W. Recommendations for revision of the DSM diagnoses of gender identity disorders: Consensus Statement of The World Professional Association for Transgender Health. International Journal of Transgenderism. 2010;12(2):115-8.
Kurian JR, Olesen KM, Auger AP. Sex differences in epigenetic regulation of the estrogen receptor-alpha promoter within the developing preoptic area. Endocrinology. 2010;151:2297-305.
Li J, Coates RJ, Gwinn M, Khoury MJ. Steroid 5-{alpha}-reductase Type 2 (SRD5a2) gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A HuGE review. American Journal of Epidemiology. 2013;171:1-13.

Lin LH, Baracat MCP, Maciel GAR, Soares JMJ, Baracat EC. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2012;120:115-8.

McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, De Vries GJ. Sex differences in the brain: The not so inconvenient truth. Journal of Neuroscience. 2010;32:2241-7.
Menger Y, Bettscheider M, Murgatroyd C, Spengler D. Sex differences in brain epigenetics. Epigenomics. 2010;2:807-21.
Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocrine Reviews. 2011;32:81-151.

Montelli S, Peruffo A, Zambenedetti P, Rossipal E, Giacomello M, Zatta P. Expression of aromatase P450(AROM) in the human fetal and early postnatal cerebral cortex. Brain Research. 2012;1475:11-8.

Ngun TC, Ghahramani N, Sanchez FJ, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. Frontiers in Neuroendocrinology. 2011;32:227-46.
Simanainen U, Brogley M, Gao YR, Jimenez M, Harwood DT, Handelsman DJ. Length of the human androgen receptor glutamine tract determines androgen sensitivity in vivo. Molecular Cell Endocrinology. 2011;342:81-6.
Sundermann EE, Maki PM, Bishop JR. A review of estrogen receptor alpha gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition. Menopause. 2010;17:874-86.

Ter Horst GJ. Estrogen in the limbic system. Vitamins and Hormones. 2010;82:319-38.
Voorhoeve PG, van Mechelen W, Uitterlinden AG, Delemarre-van de Waal H, Lamberts SWJ. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents. Clinical Endocrinology (Oxf). 2011;74:732-5.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 219–228
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 219–228

УДК: 537.531 DOI: 12737/25257

КОНТРАСТНОЕ ТЕМПЕРАТУРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ (литературный обзор)

Н.А. ФУДИН, С.Я. КЛАССИНА

НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина, ул. Моховая, 11, строение 4, Москва, 125009, Россия

Аннотация. В обзоре освещены вопросы реабилитации пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной станции методом, включающим обильный прием жидкости, витаминных комплексов, микроэлементов и биологически активных веществ на фоне тепло-холодовых и физических нагрузок, апробированный в 90-х годах XX века. Кроме тепло-холодовых процедур в сауне, применялись поливитаминные комплексы, минеральные и биологически активные вещества. Осуществлялась дозиметрия методом радиоспектрометрии, современные биохимические, гематологические, ферментные исследования. Охарактеризованы патогенетические изменения в процессе реабилитации. С учетом противорадиационного эффекта различных видов электромагнитных излучений предложено использование электролазерного воздействия, лазерофореза с предварительной ионизацией вводимых веществ, а также клеточных технологий.

Ключевые слова: тепло-холодовой метод реабилитации, лазерофорез, электролазерная миостимуляция, спектрофотомерия, катехоламины, электролиты.

CONTRAST TEMPERATURE IMPACT. POTENTIAL OF OPPORTUNITIES (literature review)

N.A. FUDIN, S.Ya. KLASSINA

Research Institute of Normal Physiology, P.K. Anokhin, Mokhovaya str., 11, Building 4, Moscow, 125009, Russia

Abstract. The review covers the issues of rehabilitation of victims of the Chernobyl nuclear power plant accident using a method that includes copious fluid intake, vitamin complexes, microelements and biologically active substances against the background of heat-cold and physical loads, tested in the 90s of the 20th century. In addition to heat-cold procedures in the sauna, multivitamin complexes, mineral and biologically active substances were used. Dosemetry was performed by radio spectrometry, modern biochemical, hematological, enzymatic studies. Pathogenetic changes in the rehabilitation process are characterized. Taking into account the antiradiation effect of various types of electromagnetic radiation, the use of electro-laser action, laser phoresis with preliminary ionization of the introduced substances, as well as cellular technologies was suggested.

Key words: heat-cold method of rehabilitation, laser phoresis, electro-laser myo-stimulation, spectrophotometry, catecholamines, electrolytes.

Экстремальные условия жизни зависят от темпа научно-технического прогресса, что ведет к стрессам и развитию психосоматических заболеваний. К таким факторам может быть отнесено и экологическое неблагополучие среды обитания [23].

Авария на *Чернобыльской атомной электростанции* (ЧАЭС) в 1986 г. на долгие годы существенно изменила не только радиационную и экологическую обстановку на больших территориях, но и привела к возникновению значимых проблем социального и медицинского характера. Она явилась сильнейшим стрессогенным фактором для лиц, которые по тем или иным причинам оказались в зоне радиационного поражения. Доказательством этого являются многочисленные нервно-психические, психоневрологические, сердечнососудистые расстройства, которые являются ведущими в структуре заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС [5,13,18,31-33].

С целью реабилитации пострадавших в результате этой аварии был разработан комплексный реабилитационно-восстановительный ме-

тод, включающий обильный прием жидкости, витаминных комплексов, микроэлементов и биологически активных веществ на фоне тепло-холодовых и физических нагрузок [19].

В серии обследований приняли участие 42 человека (мужчины, ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС) в возрасте 24-55 лет, а также 10 добровольцев (15-41 год), проживающих на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате этой аварии. Ионизирующее излучение, кроме того, что обусловило появление патологических сдвигов в организме ликвидаторов, явилось для них сильным стрессогенным фактором. Ликвидаторы выражали тревогу по поводу собственного здоровья и здоровья близких им людей. Жители загрязненных радиацией территорий подвергались «внутреннему» облучению, возникавшему в результате употребления в пищу продуктов и воды, загрязненных радионуклидами. В соответствии с реабилитационной программой ликвидаторы подвергалась тепло-холодовым воздействиям в сауне (при температуре 60-80°С) по 3 часа ежедневно в течение 10 дней. Перед каждой *тепло-холодовой процедурой* (ТХП) они выполняли комплекс физических упражнений в спортивном зале. Одновременно они получали поливитаминные препараты с оптимальным набором витаминов *A, B1, B2, B6, C, E, PP*, минеральными и биологически активными веществами [17].

Перед началом и в конце реабилитационных мероприятий все ликвидаторы в обязательном порядке проходили специальное врачебное обследование, включающее терапевтический осмотр, консультации невропатолога, ЛОР-врача, окулиста, эндокринолога. Проводилась электрокардиография, тетраполярная грудная реография, реоэнцефалография, эхокардиография методом допплерэхокардиографии (*Hewlett Packard 7702OA*), УЗИ селезенки, печени, желчного пузыря, почек, надпочечников, поджелудочной и щитовидной железы. Измеряли пульс и артериальное давление, проводили оценку субъективного самочувствия. Исследовали функции внешнего дыхания, проводились капилляроскопия, гастродуодено- и ректосигмоскопия. Использовали лабораторные методы исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с помощью селективного биохимического анализатора, изучали содержание катехоламинов (адреналин, норадреналин) в крови на жидкостном хроматографе и катехоламиновых анализаторах. Оценивали витаминный статус по критериям обеспеченности витаминами *A, C, E, B1, B2, B6, PP* и *β*-каротином, минеральный статус – по кальцию, железу и селену. Оценку обеспеченности витаминами проводили по содержанию их в сыворотке крови, по величине экскреции витаминов и их метаболитов в утренней часовой моче. Определение содержания кальция, железа и селена проводили с использованием унифицированных методов исследования [6,21].

Содержание в организме испытуемых радиоактивного *Cs*-137 (уровень радиоактивного загрязнения, Бк) определяли методом радиоспектрометрии в 1-й, 5-й и 10-й дни реабилитации на передвижной дозиметрической лаборатории «*Master Gemini*» (Франция), развернутой на базе специального микроавтобуса «Рено Т-35», оборудованного 4-мя *спектрометрами излучения человека* (СИЧ-1). Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов статистической обработки «*STATGRAF*».

Реабилитационные процедуры в сауне обеспечивали увеличение скорости протекания обменных процессов в организме. На фоне обильного приема жидкости (3-5 литров в течение 3-х часов пребывания в сауне), тепло-холодовые процедуры в сочетании с приемом витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ вызывали усиленное потоотделение, которое, является основным средством выведения из организма некоторых радионуклидов, в частности, ионов *Cs*-137. Прием специальных витаминных комплексов в сочетании с тепло-холодовыми процедурами в сауне способствовал нормализации вегетативного тонуса и снижению психоэмоционального напряжения у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. При этом у них отмечалось снижение артериального давления, частоты сердечных сокращений и тремора, улучшение субъективного самочувствия [22].

С целью оценки эффективности метода до и после реабилитации у обследуемых проводили заборы крови с целью оценки уровня выведения радиоактивного цезия из организма обследуемых. Если принять полупериод биологического выведения (*T 1/2*) цезия-137 из организма за 100 дней (средневзвешенная величина), то потеря радионуклида за 10 дней должна составить от 3

до 8% в зависимости от мышечной массы, возраста испытуемых, интенсивности их основного обмена. Изучена индивидуальная динамика выведения радиоактивного цезия из организма. В результате проведенных мероприятий содержание цезия-137 в организме ликвидаторов снизилось. В процессе реабилитации определена тенденция снижения среднего уровня цезия-137 в организме с 10861±1708 до 6930±142 Бк, что свидетельствовало об эффективности реабилитационного метода.

Изученная реабилитационная программа, включающая прием витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ в сочетании с тепло-холодовыми процедурами в сауне и физическими упражнениями, оказала существенное влияние на показатели крови. Подсчет клеточных элементов крови показал, что к концу реабилитации они находились в пределах нормы, однако практически у всех испытуемых имело место повышение количества эритроцитов и тромбоцитов, а также повышение содержания гемоглобина в крови.

Несмотря на вариабельность числа ретикулоцитов в сыворотке крови, после реабилитации их уровень имел тенденцию к повышению с 8,1±1,5 до 10,4±1,0%, причем сдвиг количества ретикулоцитов в крови по отношению к исходному уровню составил 28,4%. Это обусловлено ослаблением повреждающего воздействия радионуклидов вследствие их выведения и восстановления гемопоэза [1,2,12].

В крови у испытуемых значительно повышалось содержание *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) после реабилитации, что является следствием увеличения в крови концентрации молочной кислоты после физической нагрузки. Количество *аланинаминотрансферазы* (АЛТ) – фермента, участвующего в гликогенолизе, также превышало верхнюю границу нормы. Нарастание к концу реабилитации концентрации *аспартатаминотрансферазы* (АСТ) было отмечено только у двух испытуемых. Активность *аминотрансфераз* повышалась после приема аскорбиновой кислоты, входящей в состав витаминно-минерального комплекса, что и обусловило эффект повышения *аминотрансфераз* в крови ликвидаторов. Значительное повышение содержания ЛДГ в крови могло быть обусловлено ответной реакцией организма на увеличение концентрации в крови молочной кислоты, а повышение содержания в крови общего белка может быть следствием длительного перегревания в сауне.

Анализ результатов исследования электролитного состава крови испытуемых выявил ряд особенностей. К концу процедуры в крови у испытуемых резко возрастала концентрация натрия, тогда как уровень кальция, калия и магния оставался в пределах нормы. Повышение уровня натрия в крови после реабилитации является следствием обезвоживания организма вследствие высокой температуры в сауне.

Радиационное воздействие и стресс, по исчерпании резервной мощности антиоксидантных систем организма, вызывает активацию *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), запускающего стрессреализующие системы. В кровь выбрасываются катехоламины и глюкокортикоиды, обладающие антиоксидантной активностью. Высокий уровень катехоламинов и кортикостероидов в крови ведет к вторичной активации ПОЛ, продукты которого ведут к разрушению биологических мембран, нарушению метаболизма и гибели клеток. При этом продукты ПОЛ являются своеобразными медиаторами стресса.

Значительное увеличение активности симпатоадреналовой системы после реабилитации отмечено только у одного испытуемого, при этом наибольшая активация отмечалась в медиаторном звене, что проявлялось в повышении уровней норадреналина и дофамина. У большинства испытуемых имело место снижение активности симпатоадреналовой системы после воздействия. Это было наиболее заметным также в медиаторном звене, хотя у этих испытуемых снизилась концентрация адреналина, которая, тем не менее, значительно превышала уровень верхней границы нормы. Реакция симпатоадреналовой системы на комплексное реабилитационное воздействие носила адаптивный характер. В результате проведения реабилитационных процедур уровень адреналина в крови имел тенденцию к снижению от 1117±182 до 985±135 пг/мл, а уровень норадреналина достоверно снизился с 969±132 до 592±130 пг/мл (p<0,05). Это свидетельствовало в пользу того, что после реабилитации уровень психоэмоционального стресса у обследуемых достоверно снижался [3,20].

Витамины-антиоксиданты являются специфическим средством терапии радиационных поражений. Высокие дозы аскорбиновой кислоты способствуют выведению из организма катионов

стронция, кадмия, хрома, свинца, ртути. Они жизненно необходимы организму для осуществления обмена веществ, обновления и репарации. Выявлен существенный дефицит витаминов в исходном состоянии ликвидаторов. Обеднение организма витаминами при радиационных и стрессорных нагрузках происходило вследствие разрушения их первичными продуктами радиолиза, а также в результате их утилизации и обмена, повышенного выброса из организма, что особенно относится к аскорбиновой кислоте. К концу реабилитационных мероприятий отмечалось снижение витаминной недостаточности, а именно практически полное отсутствие дефицита по витаминам *A, C, B_2, PP* и *β*-каротину. Дефицит минеральных веществ сохранился.

Таким образом, комплексный реабилитационно-восстановительный метод, включающий обильный прием жидкости, витаминных комплексов, микроэлементов и биологически активных веществ на фоне тепло-холодовых и физических нагрузок проявил себя как эффективное средство реабилитации и терапии пострадиационных воздействий. Реабилитация по этому методу оказала благотворное влияние на показатели крови, что выражалось в повышении гемопоэза и снижении уровня катехоламинов. Последнее является надежным индикатором снижения уровня стресса. Метод является эффективным средством ликвидации витаминного дефицита и выведении из организма радиоактивного цезия [24].

Предложенный метод может быть диверсифицирован использованием новых технологий, основанных на использовании лазерного и КВЧ-излучения, а также клеточных технологий. Применение чрескожного подведения предварительно ионизированных биологически активных веществ методом лазерофореза, получившее подтверждение в исследованиях – существенно повышает противорадиационный эффект лазерного излучения, используемых как монометод [4,7,11,15,26,28,29].

Исходя из важной роли *гипоксии* или *острого энергетического дефицита при радиационных нагрузках*, наблюдаются изменения тканевого обмена, приводящие к формированию устойчивости организма к кислородному голоданию. В *начальной стадии адаптации* происходят метаболические сдвиги, направленные на интенсификацию ресинтеза *аденозинтрифосфата* (АТФ). В их числе активация гликолиза, проявляющаяся увеличением концентрации лактата, пирувата, отношения «лактат/пируват», падение содержания гликогена, а также уменьшение отношений «[АТФ]/[АДФ]×[$Ф_н$]» и «[НАД]/[НАДН]», направленных на поддержание необходимой скорости транспорта электронов в дыхательной цепи. *На второй, переходной стадии адаптации* все, или некоторые из перечисленных изменений – активируют генетический аппарат клетки, индуцируя синтез нуклеиновых кислот и белков. Данный эффект особенно отчетлив при многократных воздействиях раздражителя. *На третьей, заключительной стадии адаптации* происходит увеличение мощности клеточных систем дыхательного ресинтеза АТФ. Вновь синтезированные белки являются преимущественно митохондриальными, а ресинтез АТФ в митохондриях термодинамически в 18 раз эффективнее, чем в цитозоле. Численность, объем и масса митохондрий в клетках адаптированных биологических объектов могут существенно превышать исходные значения.

При адаптации к гипоксии изменяются не только количество, но и качественный состав митохондрий, число которых в ткани мозга увеличивается за счет популяции, имеющей меньшее содержание цитохромов, но более высокую сопряженность окислительного фосфорилирования. Адаптационная перестройка биоэнергетической системы приводит к увеличению потенциальной мощности клеточного дыхания. Возрастает потенциальная мощность системы фосфорилирования.

Повышенная мощность ферментных систем клеточного дыхания у лиц с высокой реактивностью газообмена, в нормоксических условиях обеспечивает защиту их кроветворной системы от излучения даже вопреки повышенной мощности систем массопереноса кислорода. Подтверждение этого тезиса можно найти в многочисленных работах по изучению влияния адаптации к гипоксии на радиорезистентность организма. Существенно, что при адаптации к гипоксии компенсаторные процессы, развивающиеся на системном уровне (выброс резервных эритроцитов, повышение эффективности внешнего дыхания и кровообращения), противодействуют адаптационным изменениям клеточного дыхания. Структурно-метаболическое состояние митохондрий имеет выраженное значение для формирования резистентности организма к ряду экстремальных

воздействий. Это связано не только с функцией аэробного ресинтеза АТФ, но и со способностью митохондрий существенно влиять на оксигенацию внутриклеточной среды: интенсификация переноса электронов в дыхательных цепях вызывает падение внутриклеточного содержания свободного кислорода. Данный эффект, в отличие от падения внутриклеточного напряжения кислорода при гипоксической, гемической и циркуляторной гипоксии, не сопровождается энергетическим голоданием клеток, поскольку возникает на фоне полного соответствия скорости ресинтеза АТФ их энергетическим потребностям.

Количество и качество митохондрии контролируется не только ядерным, но и митохондриальным генетическим аппаратом. Митохондриальная ДНК составляет около 1% от общего количества ДНК клетки, однако, ввиду наличия в ядерной ДНК некодирующих участков (до 95%) и отсутствия таковых в митохондриальной ДНК, последняя несет 10-15% всей генетической информации клетки. Митохондриальная ДНК более уязвима к свободным радикалам кислорода, поскольку в условиях гипоксии или гипероксии именно в этих органеллах образуется основное количество радикальных форм кислорода. Кроме того, большая уязвимость ДНК митохондрий к генотоксическим агентам обусловлена отсутствием плотной упакованности и защиты гистонами, как в ядре.

Метаболическая коррекция функционального состояния и резистентности организма – целенаправленное восполнение из экзогенных источников необходимых ему веществ, лимитирующих на клеточном уровне его функциональную активность и устойчивость к неблагоприятным воздействиям [16].

Доставка непосредственно в микроциркуляторное русло энергетических субстратов, а также биологически активных веществ, адаптогенов – является необходимым компонентом при реабилитации организма, испытывающего субмаксимальные для системы адаптации нагрузки, истощающие ее. Прямое воздействие *лазерного излучения* (ЛИ) обеспечивает усиление аэробного гликолиза, повышение продукции АТФ, увеличение количества сосудистых коллатералей, активацию метаболизма, митотической активности клеток, биосинтеза РНК, ДНК, увеличение рибосом и митохондрий. Воздействие ЛИ на кожные каналы клеточных мембран ведет к значительному повышению их проницаемости для поставляемых извне субстратов, что доказано нами в серии электронно-микроскопических исследований. В общем виде лазерофорезом можно считать *способ воздействия лазерным излучением на кожные зоны с целью получения эффекта энергетической активации клеток (тканей) организма, а также для ускоренного проведения через мембраны клеток и в микроциркуляторное русло биологически активных веществ и адаптогенов*) [30].

Электролазерная миостимуляция (ЭС) показана при тоническом мышечном напряжении, сопровождающимся возрастающим сопротивлением и изометрическим напряжением, независимо от вызывающих причин. При этом имеется достоверная активация механизмов адаптации с формированием синтоксической направленности. Существенным является серотонинстимулирующий, антистрессорный эффект, сочетающийся с уменьшением адреналина, норадреналина и кортизола крови. Предложенный способ коррекции позволяет управлять системными изменениями в организме, целенаправленно воздействуя на формирование программ адаптации.

УФО-спектрофотометрия с симметричных участков ладоней после 2-х недельной *электромиостимуляции* с *лазерофорезом* гиалуроновой и янтарной кислотами при принятых за норму цифрах киральности 2-3% отмечается превышение ее, что свидетельствует об имеющихся интегральных системных изменениях в организме лиц, подверженных психоэмоциональному стрессу. Коррекция электромиостимуляции и лазерофореза с *янтарной кислотой* (ЯК) и *гиалуроновой кислотой* (ГК) обеспечила уменьшение киральности до величины меньше исходного показателя на 2,8% [10].

Полученные результаты оценки интегрального ответа на психоэмоциональный стресс, вызванный радиационными психофизическими перегрузками, свидетельствуют о возрастании киральности, как системной дисгармонии и о возможности ее коррекции предложенным способом. Можно говорить о системном эффекте ЭС и транскутанном проведения предварительно ионизированных биологически активных ГК и ЯК. Прослеживается достоверное улучшение показателей микроциркуляции крови после восстановительных процедур. Эффект сопряжен с *системными изменениями в*

центральной регуляции гемодинамики, системе свертывания и противосвертывания, интегрирующимися в синтоксических программах адаптации [14,24,27].

Существенный положительный эффект может потенцироваться также при использовании стволовых клеток параллельно с другими реабилитационно-восстановительными мероприятиями [8,9,25].

Литература

1. Антонишкис Ю.А., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Еськов В.М. Новые представления о механизме защитной реакции клеток крови на экстремальное воздействие // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 24–28.

2. Антонишкис Ю.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Радиационная гематология в системе контроля состояния здоровья моряков (Гематологическая диагностика донозологических состояний и острой лучевой болезни). Тула – Санкт-Петербург, 2013. 304 с.

3. Батова Н.Я., Гуменюк В.Л., Классина С.Я., Тараканов О.П., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И. Динамика вегетативных функций у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в процессе проведения реабилитационных процедур // Вестник новых медицинских технологий. 1995. N3-4. С. 79–88.

4. 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.

5. Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. К эффективности сочетания физических и тепловых нагрузок в комплексе реабилитационных мероприятий // Вестник новых медицинских технологий. 1994. № 1. С. 29–31.

6. Дедов В.И., Слесарев В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Динамика биохимических показателей крови при проведении оздоровительно-реабилитационных мероприятий // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 1. С. 70–72.

7. 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.

References

Antonishkis YuA, Lobzin YuV, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Es'kov VM. Novye predstavleniya o mekhanizme zashchitnoy reaktsii kletok krovi na ekstremal'noe vozdeystvie [New ideas about the mechanism of the protective reaction of blood cells to extreme effects]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:24-8. Russian.

Antonishkis YuA, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Radiatsionnaya gematologiya v sisteme kontrolya sostoyaniya zdorov'ya moryakov (Gematologicheskaya diagnostika donozologicheskikh sostoyaniy i ostroy luchevoy bolezni) [Radiation hematology in the system of monitoring the state of health of seamen (Hematologic diagnosis of donosological conditions and acute radiation sickness)]. Tula – Sankt-Peterburg; 2013. Russian.

Батова НЯ, Гуменюк ВЛ, Классина СЯ, Тараканов ОП, Фудин НА, Хадарцев АА, Цкипури ЮИ. Динамика вегетативных функций у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в процессе проведения реабилитационных процедур [Dynamics of autonomic functions in the liquidators of the Chernobyl nuclear power plant accident in the process of rehabilitation procedures]. Вестник новых медицинских технологий. 1995;3-4:79-88.

Bekhtereva TL, Borisova ON, Vigdorchik VI, Khadartsev AA, Fudin NA, Koryagin AA. Obosnovanie sposoba elektrolazernoy miostimulyatsii i lazeroforeza [Substantiation of the method of electro-laser myostimulation and laser-phoresis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;1:66-8. Russian.

Venevtseva YuL, Mel'nikov AKh, Fudin NA, Khadartsev AA. K effektivnosti sochetaniya fizicheskikh i teplovykh nagruzok v komplekse reabilitatsionnykh meropriyatiy [To the effectiveness of combining physical and thermal loads in a complex of rehabilitation measures]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1994;1:29-31. Russian.

Dedov VI, Slesarev VG, Fudin NA, Khadartsev AA. Dinamika biokhimicheskikh pokazateley krovi pri provedenii ozdorovitel'no-reabilitatsionnykh meropriyatiy [Dynamics of biochemical parameters of blood during rehabilitation and rehabilitation activities]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnolo-giy. 2000;7(1):70-2. Russian.

Zilov VG, Khadartsev AA, Koryagin AA, Bekhtereva TL, Vigdorchik VI, Fudin NA, Kartashova NM. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i ustroystvo dlya ee osushchestvleniya [Electro-laser myostimulation and device for its implementation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;3:100-1. Russian.

8. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 2. С. 10–16.

9. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.

10. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Сясин Н.И., Якушина Г.Н., Краюхин А.В. Аутофлуоресценция нативных тканей и клеток крови и ее значение для медицинской практики: Монография. Тула – Санкт Петербург, 2005. 108 с.

11. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2001. 120 с.

12. Лобзин Ю.В., Еськов В.М., Морозов В.Н., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Яшин А.А., Гонтарев С.Н., Хадарцева К.А., Иванов Д.В., Антонишкис Ю.А., Зуев В.М., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Субботина Т.И., Гусак Ю.К., Яшин С.А., Морозова В.И., Савин Е.И. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III. / Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонтарева С.Н. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. 186 с.

13. Малыгин В.Л., Тюрева Л.В., Хадарцев А.А. Некоторые факторы риска в развитии психосоматических расстройств среди лиц, подвергшихся радиационному облучению // Вестник новых медицинских технологий. 1997. N3. С. 108–109.

14. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.

15. Натарова Э.В., Корягин А.А., Вигдорчик В.И., Хадарцев А.А., Карташова Н.М. Устройство для электролазерной миостимуляции // Успехи современного естествознания. 2004. № 10. С. 128.

16. 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., Тутаева Е.С., Хапкина А.В., Чибисова А.Н. Систем-

Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob"ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy [The effect of donor-acceptor transfer by passing electromagnetic radiation of the pathogen and bio -object characteristics of a bioobject and the creation of new medical technologies]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;2:10-6. Russian.

Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine [Cell technologies in regenerative medicine]: Monografiya / Pod red. A.N. Lishchuka. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.

Kidalov VN, Khadartsev AA, Syasin NI, Yakushina GN, Krayukhin AV. Autofluorestsentsiya nativnykh tkaney i kletok krovi i ee znachenie dlya meditsinskoy praktiki [Autofluorescence of native tissues and blood cells and its importance for medical practice]: Monografiya. Tula – Sankt Peterburg; 2005. Russian.

Kupeev VG, Khadartsev AA, Troitskaya EA. Tekhnologiya fitolazeroforeza [Technology of phytolaserphoresis]. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2001. Russian.

Lobzin YuV, Es'kov VM, Morozov VN, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Pototskiy VV, Yashin AA, Gontarev SN, Khadartseva KA, Ivanov DV, Antonishkis YuA, Zuev VM, Darmogray VN, Karaseva YuV, Subbotina TI, Gusak YuK, Yashin SA, Morozova VI, Savin EI. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tom III. / Pod red. Khadartseva A.A., Nesmeyanova A.A., Gontareva S.N. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2012. Russian.

Malygin VL, Tyureva LV, Khadartsev AA. Nekotorye faktory riska v razvitii psikhosomaticheskikh rasstroystv sredi lits, podvergshikhsya radiatsionnomu oblucheniyu [Some risk factors in the development of psychosomatic disorders among persons exposed to radiation exposure]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1997;3:108-9. Russian.

Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Zilov VG, Darmogray VN, Morozova VI, Gusak YuK. Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike [Adaptation programs in the experiment and clinic]: Monografiya. Tula: TulGU; 2003. Russian.

Natarova EV, Koryagin AA, Vigdorchik VI, Khadartsev AA, Kartashova NM. Ustroystvo dlya elektrolazernoy miostimulyatsii [Device for electro-laser myostimulation]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2004;10:128. Russian.

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

ный 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.

17. Судаков К.В., Тараканов О.П., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И. Новые подходы к диагностике и комплексной реабилитации ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник новых медицинских технологий. 1994. Т.1, № 1. С. 37–42.

18. Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И., Гуменюк В.А., Тараканов О.П., Батова Н.Я., Классина С.Я. Новые подходы к реабилитации лиц, пострадавших от аварии Чернобыльской АЭС // Асклепейон. 1994. N 1. С. 66.

19. Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Современные возможности реабилитации и оздоровления населения, проживающего в экологически неблагоприятных зонах // Вестник новых медицинских технологий. 1995. № 3-4. С. 25–32.

20. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И., Гуменюк В.А., Тараканов О.П., Классина С.Я., Батова Н.Я. Адаптивные перестройки вегетативных функций у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в процессе реабилитационных процедур // Физиология человека. 1995. Т.21, N6. С.144.

21. 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.

22. Хадарцев А.А., Борисова О.Н., Киреев С.С., Еськов В.М. Реабилитационно-восстановительные медицинские технологии в медико-биологических исследованиях ученых Тульской области (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-11. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4972.pdf (Дата обращения: 24.10.2014). DOI: 10.12737/6038

23. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии

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 processing of information in biology and medicine. Part IV. Information processing, system analysis and management (general questions in the clinic, in the experiment)]: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva i V.M. Es'kova. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

Sudakov KV, Tarakanov OP, Fudin NA, Khadartsev AA, Tskipuri YuI. Novye podkhody k diagnostike i kompleksnoy reabilitatsii likvidatorov avarii na Chernobyl'skoy AES [New Approaches to the Diagnosis and Comprehensive Rehabilitation of Liquidators of the Chernobyl Accident]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1994;1(1):37-42. Russian.

Fudin NA, Sudakov KV, Khadartsev AA, Tskipuri YuI, Gumenyuk VA, Tarakanov OP, Batova NYa, Klassina SYa. Novye podkhody k reabilitatsii lits, postradavshikh ot avarii Chernobyl'skoy AES [New approaches to the rehabilitation of people affected by the Chernobyl nuclear power plant accident]. Asklepeyon. 1994;1:66. Russian.

Fudin NA, Khadartsev AA. Sovremennye vozmozhnosti reabilitatsii i ozdorovleniya naseleniya, prozhivayushchego v ekologicheski neblagopriyatnykh zonakh [Modern possibilities of rehabilitation and recovery of the population living in ecologically unfavorable zones]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1995;3-4:25-32. Russian.

Fudin NA, Khadartsev AA, Tskipuri YuI, Gumenyuk VA, Tarakanov OP, Klassina SYa, Batova NYa. Adaptivnye perestroyki vegetativnykh funktsiy u likvidatorov avarii na ChAES v protsesse reabilitatsionnykh protsedur [Adaptive rearrangements of vegetative functions in liquidators of the Chernobyl accident in the process of rehabilitation procedures]. Fiziologiya cheloveka. 1995;21(6):144. Russian.

Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsionno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine [Selected technologies of not medicamentous influence in rehabilitation-restorative and sports medicine]. Pod red. N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.

Khadartsev AA, Borisova ON, Kireev SS, Es'kov VM. Reabilitatsionno-vosstanovitel'nye meditsinskie tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh uchenykh Tul'skoy oblasti (obzor literatury) [Rehabilitation and recovery medical technologies in biomedical research of scientists of the Tula region (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Oct 24];1:[about 9 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4972.pdf. DOI: 10.12737/6038

Khadartsev AA, Es'kov VM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine.

и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2005. 153 с.

24. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

25. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 7–9.

26. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь, 2016. 96 с.

27. Хадарцев А.А., Тутельян В.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н., Карташова Н.М., Наумова Э.М., Фудин Н.А., Чуб С.Г., Якушина Г.Н., Олейникова М.М., Валентинов Б.Г., Митрофанов И.В. Теория и практика восстановительной медицины: Монография / Под ред. В.А. Тутельяна. Тула: Тульский полиграфист Москва: Российская академия медицинских наук, 2004. Т. I. 248 с.

28. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Классина С.Я., Тараканов О.П. Потенцирование способа оздоровления тепло-холодовыми и физическими нагрузками лучевыми способами воздействия // Медицинские технологии. 1995. N1-2. С. 57.

29. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в сорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, №2. С. 59–67.

30. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

31. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кашинцева Л.В. Оценка скрытого риска повреждения здоровья вредными факторами среды обитания // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 12. С. 117–118.

32. Хритинин Д.В., Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и

Ch. VI. Sistemnyy analiz i sintez v izuchenii yavleniy sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v usloviyakh sanogeneza i patogeneza [System analysis, management and processing of information in biology and medicine. Part VI. System analysis and synthesis in the study of synergistic phenomena in the management of organism homeostasis under conditions of sanogenesis and pathogenesis]: Monografiya / Pod red. V.M. Es'kova, A.A. Khadartseva. Samara: OOO «Ofort»; 2005. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika [Medico-biological theory and practice]: Monografiya / Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergetiki [Cell technologies from the viewpoint of synergetics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:7-9. Russian.

Khadartsev AA, Kupeev VG, Moskvin SV. Fitolazeroforez [Phytolaserplorez]. Moscow-Tver'; 2016. Russian.

Khadartsev AA, Tutel'yan VA, Zilov VG, Es'kov VM, Kidalov VN, Kartashova NM, Naumova EM, Fudin NA, Chub SG, Yakushina GN, Oleynikova MM, Valentinov BG, Mitrofanov IV. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice of restorative medicine]: Monografiya / Pod red. V.A. Tutel'yana. Tula: Tul'skiy poligrafist Moskva: Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk; 2004. T. I. Russian.

Khadartsev AA, Fudin NA, Klassina SYa, Tarakanov OP. Potentsirovanie sposoba ozdorovleniya teplo-kholodovymi i fizicheskimi nagruzkami luchevymi sposobami vozdeystviya [Potentiation of the method of healing by heat-cold and physical loads by radiation methods of action]. Meditsinskie tekhnologii. 1995;1-2:57. Russian.

Khadartsev AA, Fudin NA, Moskvin SV. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v sorte [Electro-laser myostimulation and laser-phoresis of biologically active substances in a variety]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2016;93(2):59-67. Russian.

Khadartsev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v sporte [Medico-biological technologies in sports]. Moscow: Izd-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.

Khadartsev AA, Khrupachev A., Kashintseva LV. Otsenka skrytogo riska povrezhdeniya zdorov'ya vrednymi faktorami sredy obitaniya [Assessment of the hidden risk of damage to health by harmful environmental factors]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2011;12:117-8. Russian.

Khritinin DV, Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Khadartsev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye ras-

соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

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

stroystva v reabilitologii (diagnostika i korrektsiya) [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction)]: Monografiya. Tula; 2003. Russian.

Shcheglov VN, Buchel' VF, Khromushin VA. Logicheskie modeli struktur zabolevaniy za 1986-1999 gody uchastnikov likvidatsii avarii na chaes i/ili muzhchin, prozhivayushchikh v porazhennoy zone i imeyushchikh zlokachestvennye novoobrazovaniya organov dykhaniya [Logical models of disease structures for 1986-1999 participants in the elimination of the accident for the Chaos and / or men living in the affected area and having malignant neoplasms of the respiratory system]. Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra). 2002;13:56-9. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 1 – С. 229–236

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 1 – P. 229–236

УДК: 612.46+572.7:616-003.821.001.6 DOI: 12737/25258

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕНИЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОПАТИИ И ПОЛИОРГАННОГО АМИЛОИДОЗА (обзор литературы)

К.М. КОЗЫРЕВ, А.К. ЦУЦАЕВ, С.М. КОЗЫРЕВА, Р.В. КОНТАЕВ, З. Г. ПАНАГОВ, З.Э. ЛАЛИЕВА

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул., Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия, e-mail:kmkozyrev@mail.ru

Аннотация. В работе обсуждаются новые данные, спорные и нерешенные вопросы, касающиеся патологической анатомии старческого кардиопатического типа системного и полиорганного амилоидоза (тетрады Шварца). Показано, что жесткая корреляция системного кардиопатического амилоидоза с возрастом выступает в роли ключевого патогенетического фактора, влияющего на качество и продолжительность жизни человека. Установлено, что полная тетрада Шварца – сочетанное поражение сердца, головного мозга, аорты и поджелудочной железы, характерное для старческого амилоидоза, в последнее время стала встречаться чаще статистических данных, предшествующих научных публикаций. Полная тетрада Шварца выявлена в 1,2% 190 секционных случаев лиц пожилого и старческого возраста, в неполном составе установлена в 6,7% случаев аутопсий аналогичного возраста.

С применением оригинальной методики использования амилоидогена, впервые полиорганный амилоидоз получен в условиях экспериментальной модели на 120 старых крысах, причем полная тетрада Шварца установлена у 3,4% животных, неполная – у 7,5% крыс. Показано, что гистологическая картина сенильного полиорганного амилоидоза в эксперименте несколько отличается от привычной человеческой гистоморфологии более примитивной клеточно-тканевой организацией.

Дано объяснение на вопрос, касающийся отсутствия при изолированном амилоидозе сердца амилоидоза других органов. Выявлено, что при старческом амилоидозе в условиях неполного состава тетрады Шварца, 90-95% приходится на амилоидоз предсердий, 80-85% – на поражение аорты, 45-50% – на амилоидную энцефалопатию и в 25-30% случаев отмечается амилоидоз поджелудочной железы. Чаще всего сочетаются изолированный амилоидоз предсердий и аорты, амилоидоз аорты и головного мозга. Реже – амилоидоз головного мозга и эндокринных островков поджелудочной железы.

Полученные результаты экспериментальных исследований показали наличие амилоидных отложений во всех внутренних органах старых крыс, однако, в меньшей степени выраженности, чем в сердце. Вероятнее всего, бо̀льшая поражаемость сердца при старческом амилоидозе связана с органоспецифическим дефицитом иммунокомпетентных клеточных элементов на единицу площади соединительнотканной стромы сердца, находящейся под постоянным давлением непрерывно сокращающегося миокарда.

Ключевые слова: старческий кардиопатический амилоидоз, тетрада Шварца, патоморфология.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SENILY AMYLOID CARDIOPATHY AND POLYORGANUM AMYLOIDOSIS (literature review)

K.M. KOZYREV, A. K. TSUTSAEV, S.M. KOZYREVA, R.V. KONTAEV, Z.G. PANAGOV, Z.E. LALIEVA

"North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia, Pushkinskaya St., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia, e-mail: kmkozyrev@mail.ru

Abstract. The study discusses new data, controversial and unresolved issues, concerning the pathological anatomy of the senile cardiopathic type of systemic and multi-organ amyloidosis (Schwarz tetrads). It was revealed that the severe correlation of systemic cardiopathic amyloidosis with age acts as a key pathogenetic factor affecting the quality and life span of a person. It was established that the complete Schwarz

tetrad – the combined defeat of the heart, brain, aorta and pancreas, characteristic of senile amyloidosis, recently began to occur more often than statistical data of preceding scientific publications. A complete Schwartz tetrad was detected in 1,2% of the 190 sectional cases of elderly and senile patients, in an incomplete composition was found in 6,7% of autopsy cases of the same age.

An explanation has been given to the question of the absence of amyloidosis of other organs in isolated amyloidosis heart. It was revealed that in the case of senile amyloidosis under conditions of incomplete composition of the Schwarz tetrad, 90-95% accounted for amyloidosis of the atria, 80-85% for aortic lesions, 45-50% for amyloid encephalopathy, and 25-30% of cases for pancreatic amyloidosis. There are most often combined isolated amyloidosis of the atria and aorta, amyloidosis of the aorta and brain. There are more rarely - amyloidosis of the brain and endocrine islets of the pancreas.

The results of experimental studies have shown the presence of amyloid deposits in all internal organs in old rats, however, to a lesser extent than in the heart. Most likely, the greater cardiac involvement in senile amyloidosis is associated with an organ-specific deficiency of immune-competent cellular elements per unit area of the connective tissue of stroma of the heart under constant pressure of the continuously contracting myocardium.

Key words: senile cardiopathic amyloidosis, Schwartz tetrad, pathomorphology.

В последние годы изучению незаслуженно подзабытой проблемы амилоидоза, стали уделять вновь пристальное внимание, так как по данным прозекторской практики, участились случаи смерти больных амилоидозом, нередко репродуктивного возраста [7,11].

Обладая чрезвычайной плотностью, химической инертностью и иммунологической толерантностью, амилоид не распознается иммунокомпетентными клетками и не элиминируется, вызывая необратимые изменения на всех уровнях структурной организации внутренних органов человека [1,4,6]. Поэтому среди старческих болезней амилоидоз занимает одно из ведущих мест в основной группе заболеваний этого возраста, в особенности кардиопатический его тип [2,3,5]. Жесткая корреляция амилоидоза сердца с возрастом является подтверждением того, что сенильная амилоидная кардиопатия, становится ключевой патогенетической составляющей, влияющей на продолжительность жизни человека [10,16,20].

Изучение предшествующей научной литературы показывает, что еще *L. Buerger, H. Braunstein* описали 42 наблюдения амилоидной кардиомегалии из 2311 вскрытий лиц старческого возраста [17]. В дальнейшем по старческому амилоидозу сердца последовала серия более углубленных исследований [8,23] и к нему стали относить все случаи отложения амилоида в сердце людей пожилого и старческого возраста, считая амилоидоз предсердий ранней, а амилоидоз предсердий и желудочков сердца – поздней стадией процесса [22,24].

По литературным данным, основанных на гистоморфологическом изучении 1625 умерших в возрасте от 55 до 90 лет, амилоидоз был выявлен в 40 (2,4%) случаях в возрасте от 46 до 99 лет, причем клинически процесс ни разу не был установлен [5]. Среди всех выявленных форм старческого амилоидоза кардиопатический тип составил 48,1%. Из общего числа выявленных случаев амилоидоза, у 30 (75%) имел место старческий изолированный амилоидоз предсердий, у 10 (25%) – старческий системный амилоидоз. Результаты исследования способствовали выделению двух типов амилоидоза сердца: старческий изолированный амилоидоз предсердий и старческий системный амилоидоз, из которых первый тип встречался значительно чаще.

На основании этих сведений была сформулирована концепция о существовании старческой амилоидной кардиопатии, как самостоятельного варианта старческого амилоидоза [12]. Некоторые другие результаты были получены при изучении 376 сердец больных, умерших от различных экстракардиальных нозологических форм заболеваний в возрасте от 75 до 98 лет [9]. Из общего количества аутопсий, отложения амилоида в сердце гистологически автором были обнаружены в 307 (82%) случаях, причем частота амилоидоза коррелировала с возрастом.

Одновременно появились публикации о выделении из ткани желудочков сердца при старческом амилоидозе специфического белка ASC_1, являющегося маркером фибриллярных белков амилоида, характерного только для кардиопатического амилоидоза. Сыворотка к

этому белку не реагировала с амилоидом при первичной и вторичной формах амилоидоза, а также с амилоидом аорты, мозга, островков поджелудочной железы и предстательной железы, однако та же сыворотка в большом разведении сразу же связывалась с отложениями амилоида у старых людей в миокарде, сосудах легких, толстой кишки и еще в ряде других органов [24].

Существующие методы прижизненной диагностики указанной патологии мало эффективны и, несмотря на некоторые успехи в изучении клиники отдельных форм сенильных амилоидных висцеропатий, они, к сожалению, диагностируются только на вскрытии. Поэтому сложность и противоречивость вопросов этиологии, патогенеза и морфогенеза, трудность диагностики, малая эффективность терапии сенильной амилоидной кардиопатии и полиорганного амилоидоза (тетрады Шварца), обусловили несомненную актуальность проблемы и в связи с этим, формулировку цели данной работы.

Цель исследования – изучить структурно-функциональные особенности старческого амилоидоза сердца и тетрады Шварца по литературным данным, и на этой основе уточнить некоторые ключевые вопросы, касающиеся особенностей морфогенеза изучаемой патологии на секционном материале и на модели сенильного экспериментального амилоидоза на старых крысах.

Материалы и методы исследования. Патологоанатомическому исследованию подверглись 590 трупов лиц умерших в возрасте от 55 до 93 лет, из которых в 190 (32,2%) случаях макроскопически (под воздействием на ткани внутренних органов люголевским раствором и 10 % серной кислотой амилоид приобретает сине-фиолетовую или грязно-зеленую окраску) был диагностирован амилоидоз.

Для исследования на амилоидоз от каждого секционного случая брали образцы тканей следующих органов: сердца (10 кусочков), мозга (8), легких (4), печени (4), почек (4), селезенки (2), поджелудочной железы (4), прямой кишки (2 кусочка) – всего 38 кусочков. По возрастному показателю секционные случаи были распределены на 4 группы: 55-65 лет; 66-75 лет; 76-85 лет; 86 лет и старше мужского (310 аутопсий) и женского (280 аутопсий) пола. Из общего числа вскрытий (590), за основу исследования взяли 190 случаев старческого амилоидоза. Среди нозологических форм заболеваний, доминировали атеросклероз – 50 случаев (27 мужчин, 23 женщины), артериальная гипертензия – 30 (15, 15), хроническая ишемическая болезнь сердца – 40 (22,18), цереброваскулярные заболевания – 20 (11, 9), хронические неспецифические заболевания легких – 18 (10,8), ревматизм –10 (5,5), ревматоидный артрит – 8 (5,3), хронический гломерулонефрит – 14 (8, 6). Секционный материал получали в Республиканском патологоанатомическом и судебномедицинском бюро Республики Северная Осетия-Алания. Вскрытие производилось не позднее 24 часов с момента констатации смерти. Кроме того, на основе разработанных моделей экспериментального кардиопатического и полиорганного амилоидоза у старых крыс с использованием обзорных гистологических, гистохимических и морфометрических методов, изучалась тетрада Шварца. Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского союза (2010/63/*EU*) и правилах лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Для выявления амилоида, наряду с общегистологической окраской микропрепаратов гематоксилином и эозином, использовали красный конго в сочетании с поляризационной микроскопией. По Бочерикову изучалось состояние системы венечных артерий сердца и микроциркуляторного модуля: артериол, метаартериол или прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, артериоло-венулярных анастомозов. Секционный и экспериментальный материал исследовали с помощью светового микроскопа «*Axio Scope A*1», *Carl Zeiss* с использованием цифровой фотокамеры «*Canon Power Shot*», программного обеспечения *Axio Vision LE, Carl Zeiss*. Для оценки амилоидположительных структур был применен количественный метод Г.Г Автандилова с применением фотометрической насадки ФМЭЛ – 1А с блоком УБЦВ – 1 и усилителем У – 57. Полученные показатели обрабатывались с использованием статистической программы *Microsoft Excel*-2007, с помощью которой определяли среднюю арифметическую (*X*), ошибку средней (*Sx*), коэффициент вариации (*Cv*), коэффициент достоверности разности средних величин (*t*), вероятность ошибки по распределению Стьюдента

(*p*). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Оценку достоверности определяли с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Течение амилоидоза сердца – прогрессирующее, большинство больных погибает в течение 2-3 лет после клинических проявлений процесса. К большому сожалению, специфического лечения амилоидоза пока что не существует и поэтому проводится только симптоматическая и отчасти патогенетическая терапия [3].

По нашим данным, старческий амилоидоз сердца встречается в 2,2% вскрытий, что примерно составляет около половины всех секционных случаев с некоторыми возрастными различиями процесса. Отмечено, что для изолированного амилоидоза предсердий характерно более раннее начало болезни – 72,2 года, для старческого системного амилоидоза – 78,3 года, причем старческим изолированным амилоидозом предсердий женщины болеют в 3,4 раза чаще, а при старческом системном амилоидозе – в два раза чаще мужчин. На аутопсии старческий изолированный амилоидоз предсердий характеризуется значительным расширением их полостей с увеличением путей притока и оттока. Эндокард матово-серый, миокард – плотноэластической консистенции, на разрезе серо-розовый, тусклый. Фибриллярные белки амилоида чаще всего обнаруживались в ушках правого (93%) и левого (95%) предсердий, в правом (90%) и левом (91%) предсердиях, левом (72%) и правом (31%) желудочках. Значительная конгофилия наблюдалась в папиллярных мышцах, хордах и створках митрального клапана со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия, реже – в створках аортального клапана и исключительно редко в створках трехстворчатого клапана и клапанах легочного ствола.

В ряде наблюдений амилоид обнаруживался в синусовом и предсердно-желудочковом узле в виде глыбчатых отложений, а в каротидном синусе – в виде диффузных накоплений. В соединительнотканной строме сердца отложения фибриллярных белков амилоида во всех случаях сочетались с выраженной конгофилией коронарных артерий, в которых амилоид выявлялся преимущественно в интиме и средней оболочке. Частота выявляемости амилоида в коронарных сосудах коррелировала с возрастом и соответствовала частоте его обнаружения в миокарде.

При нодулярном типе отложений фибриллярных белков, амилоид обнаруживался в стенке артериол, прекапилляров и капилляров, чаще вблизи кардиомиоцитов в виде линейных или округлой формы конгофильных масс. При перицеллюлярном типе, амилоид окутывал кардиомиоциты в виде причудливых переплетающихся сетчатых или луковичных отложений. Смешанный тип конгофильных отложений характеризовался сочетанием нодулярного и перицеллюлярного типов накопления амилоида, что нами впервые было подтверждено и в эксперименте на старых крысах [14,15].

Результаты исследования показали, что при среднем возрасте больных, чаще всего поражается только одно из предсердий (чаще левое) при узелковом типе амилоидных отложений и средней массе сердца – 315-320 г. С увеличением возраста больных, в патологический процесс вовлекаются уже оба предсердия и межпредсердная перегородка при перицеллюлярном гистологическом типе отложений фибриллярных белков амилоида и средней массе сердца 380-385 г. Данная закономерность является доказательством прогрессирования процесса с возрастом.

Старческий системный амилоидоз встречается у 25% больных после 80 лет, причем в два раза чаще у мужчин, пик возраста – 83 года, у больных старше 80 лет обнаруживается в 60% случаев [13], пик возраста – 80-89 лет, средний возраст 78,1 года. При этом вне сердца поражались преимущественно внутриорганные артерии за исключением гломерулярного аппарата, который не затрагивается, что является одним из патогномичных признаков старческого системного амилоидоза сердца [13].

По результатам наших исследований, при старческом системном амилоидозе масса сердца чаще всего увеличена и колеблется от 340 до 590 г. Толщина стенки левого желудочка в среднем составляет 1,74 см. Полости желудочков и предсердий расширены, эндокард гладкий, серо-розовый, в межтрабекулярных пространствах в 2/3 случаев обнаруживаются тромбы, створки митрального клапана, папиллярные мышцы и хордальные нити подвергаются грубой деформации. В створках клапана отмечается массивное отложение фибрилл

амилоида, что указывает на амилоидный генез порока сердца. Макроскопически миокард предсердий и желудочков плотной консистенции, серо-розовый с белесыми или желто-серыми узелками диаметром от 0,37 до 0,7 см.

При старческом системном амилоидозе, изолированное поражение сердца наблюдается в более позднем возрасте (средний возраст 83,4 года). При этом микроскопически в сердце амилоид откладывается в предсердиях и желудочках, где он связан с кардиомиоцитами и сосудами. В эндокарде линейные отложения амилоида преобладают в эластическо-мышечном слое, замещая его на значительном протяжении. В миокарде отложения амилоида связаны как с кардиомиоцитами, так и сосудами. Перицеллюлярные отложения амилоида ведут к атрофии кардиомиоцитов и развитию очагового кардиосклероза. Старческий амилоидоз венечных артерий сердца приводит к сужению и облитерации их просвета, атрофии и склерозированию всего модуля системы микроциркуляции сердца, декомпенсирующему кардиосклерозу и в дальнейшем – к сенильной полиорганной патологии (тетраде Шварца).

Характерная локализация амилоида в сердце и тип его отложения при старческом системном амилоидозе, позволяет высказать мнение об участии определенных клеток ретикулоэндотелиальной системы в выработке фибриллярных белков амилоида. К таковым следует отнести гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, гистиоциты, эндотелиоциты, перициты, эпителиоидные клетки и другие клеточные популяции мезенхимального генеза.

Старческий амилоидоз аорты относится к самой частой патологии среди изолированных форм амилоидоза. По некоторым данным, в возрасте старше 80 лет, амилоид в аорте обнаруживается в 95-100% случаев. Ряд авторов [19,20] считает преальбумин предшественником фибриллярных белков амилоида, при конформации которого на цитолемме гладкомышечных клеток аорты образуются амилоидные фибриллы. Это и служит некоторым объяснением преимущественной локализации амилоида в мышечном и субинтимальном слое аорты, однако в интиме и адвентиции он откладывается редко, что может служить диагностическим критерием сочетания атеросклероза и амилоидоза. Различия заключаются лишь в том, что при амилоидозе поражается преимущественно грудная часть аорты, а при атеросклерозе – брюшная часть. Однако в подавляющем большинстве случаев в одних и тех же отделах аорты, идентифицируется сочетание обоих патологических процессов, неоднозначное в разные периоды сениума. Так, до 80 лет, сочетание атеросклероза и амилоидоза весьма редкое явление, в возрасте от 80 до 89 лет – возможное, старше 90 лет – начинает преобладать амилоидоз [13]. С возрастом не исключается возможность сосуществования и взаимное прогрессирование атеросклероза и амилоидоза аорты [22].

Старческий полиорганный амилоидоз (тетрада Шварца). Для выяснения роли старческого амилоидоза, как патогенетического фактора развития сенильной деменции и участника старческой полипатии, предлагалось несколько концепций. Одни исследователи старческий амилоидоз связывали с перенесенными хроническими инфекциями, т.е. рассматривали его как вторичный амилоидоз. Другие авторы старческий амилоидоз рассматривали как возрастную конгофильную ангиопатию [19]. Несколько позднее, старческий амилоидоз стал интерпретироваться как чисто возрастное проявление. Этой же концепции в семидесятых годах прошлого столетия придерживался и Шварц [21], благодаря систематическим исследованиям (331 аутопсии) которого о старческом амилоидозе было получено более полное представление. По его мнению, старческий амилоидоз – полиорганное заболевание с преимущественным поражением головного мозга, сердца и поджелудочной железы (трирада Шварца). Некоторая ясность в решении данного вопроса была внесена серией фундаментальных работ, использующих методы иммуногистохимической диагностики и разработавших новые принципы классификации старческого амилоидоза [18]. Частое поражение аорты при старческом амилоидозе позволило академику В.В. Серову включить данную органную патологию в состав триады и назвать сенильную полипатию – тетрадой Шварца, оставив за последним авторский приоритет.

По результатам многолетних наших исследований, полная тетрада Шварца встречалась в 1,2% секционных случаев пожилого и старческого возраста, в неполном сочетании она обнаруживалась в 6,7% аутопсий аналогичного возраста. Существование полной тетрады Шварца и в

неполном сочетании нами было подтверждено в экспериментальных исследованиях, когда с применением оригинальной методики, впервые полиорганный амилоидоз был получен в условиях экспериментальной модели на 120 старых крысах. Полная тетрада Шварца установлена у 3,4% животных, неполная – у 7,5% крыс. Однако гистологическая картина сенильного полиорганного амилоидоза в эксперименте несколько отличается от привычной человеческой гистоморфологии своей более примитивной клеточно-тканевой организацией. Например, в головном мозге классические сенильные бляшки, нейрофибриллярные сплетения альцгеймеровского типа и амилоидоз кортикальных сосудов (патогномичная микроморфологическая триада болезни Альцгеймера), нередко определялись с трудом, были рудиментарными, слабо конгофильными, хотя у отдельных особей они представлялись весьма четкими.

На некоторое время концепция Шварца становится основой учения о старческом амилоидозе, однако в отдельных работах [10,25] была отмечена относительная редкость тетрады Шварца при старческом амилоидозе в полном ее сочетании, что вероятнее всего, объясняется отсутствием во времена указанных исследований, тонких методов морфологической диагностики, доступных только для современной науки. Вероятнее всего, редкость полной тетрады Шварца объясняется отсутствием во времена указанных исследований, тонких методов морфологической диагностики, доступных только современной науке. Выявлено, что в условиях неполного состава тетрады Шварца, 90-95% приходится на амилоидоз предсердий, 80-85% – на амилоидоз аорты, 45-50% – на амилоидную энцефалопатию и в 25-30% случаев отмечается амилоидоз поджелудочной железы. Чаще всего сочетаются изолированный амилоидоз предсердий и аорты, амилоидоз аорты и головного мозга. Реже – амилоидоз головного мозга и эндокринных островков поджелудочной железы. Аналогичные гистоморфологические результаты получены и в эксперименте.

Литература

1. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у крыс // Патент РФ на изобретение № 2410761. М., 2011.

2. Гиоева З.В., Заалишвили Т.В., Козырев К.М., Брин В.Б. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных // Патент РФ на изобретение №2306617. М., 2007.

3. Елисеев О.М. Амилоидоз сердца // Тер. арх. 1980. Т. 52, №12. С. 116–121.

4. Заалишвили Т.В., Козырев К.М. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных // Патент РФ на изобретение № 2269825. М., 2007.

5. Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз: клинико-морфологический аспект проблемы: Автореф. дисс. … д-ра мед. наук. М., 1989.

6. Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Морфобиохимические особенности β-амилоидозов мозга у долгожителей // Вестн. РАМН. 2002. № 7. С. 3–9.

7. Козырев К.М., Тутаева З.Р. Патогенез и клинико-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных

References

Gabueva AA, Brin VB, Kozyrev KM, inventors; Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u krys [A method for modeling experimental amyloidosis in rats]. Russian Federation patent RU № 2410761. Moscow; 2011. Russian.

Gioeva ZV, Zaalishvili TV, Kozyrev KM, Brin VB, inventors; Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh [Method for modeling experimental amyloidosis in animals]. Russian Federation patent RU №2306617. Moscow; 2007. Russian.

Eliseev OM. Amiloidoz serdtsa [Amyloidosis of the heart]. Ter. arkh. 1980;52(12):116-21. Russian.

Zaalishvili TV, Kozyrev KM. Inventors; Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh [Method for modeling experimental amyloidosis in animals]. Russian Federation patent RU № 2269825. Moscow; 2007. Russian.

Zykova LD. Starcheskiy amiloidoz: kliniko-morfologicheskiy aspekt problemy [Stary amyloidosis: a clinical and morphological aspect of the problem] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1989. Russian.

Kozyrev KM, Syatkin SP, Berezov TT. Morfobiokhimicheskie osobennosti β-amiloidozov mozga u dolgozhiteley [Morphobiochemical features of β-amyloidosis of the brain in long-livers]. Vestn. RAMN. 2002;7:3-9. Russian.

Kozyrev KM, Tutaeva ZR. Patogenez i kliniko-morfologicheskie osobennosti neyrodegenerativnykh zabolevaniy u dolgozhiteley razlichnykh klimati-

климатических районов Северного Кавказа // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, № 3-4. С. 120–124.

8. Козырев К.М., Марзаганова З.А., Дзицоева П.А. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика болезни Пика и болезни Альцгеймера // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-56. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4281.pdf (Дата обращения: 14.06.2013).

9. Кукушкин В.Н., Моисеев В.С., Полоцкая Е.Л., Тертычная Г.Ф. Сенильный амилоидоз сердца // Кардиология. 1986. Т. 25, № 2. С. 25–29.

10. Ойфа А.И. Сенильный церебральный амилоидоз. М.: Медицина, 1987. 192 с.

11. Пухова И.У., Козырев К.М., Брин В.Б. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных // Патент на изобретение №2347279. М, 2009.

12. Серов В.В., Зыкова Л.Д., Виноградова О.М., Секамова С.М. Старческий амилоидоз сердца // Арх. пат. 1988. Т. 50 (L). С. 3–12.

13. Серов В.В. Локальные формы амилоидоза, как проявление возрастной патологии: новый взгляд на проблему // Арх. пат. 1994. Вып. 5. С. 39–43.

14. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В. Способ профилактики экспериментальной кардиопатии // Патент РФ на изобретение № 2531139. М., 2014.

15. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Кабисов О.Т. Способ моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии // Патент РФ на изобретение № 2556571. М., 2015.

16. Урусова З.И., Козырев К.М. Патоморфологическая оценка регионарных особенностей амилоидных висцеропатий в Республике Северная Осетия-Алания за 2012-2014 гг. // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 157–164.

17. Buerger L., Braunstein H. Senile Cardiac Amyloidosis // Amer. J. Med. 1960. Vol. 28, N 3. P. 357–367.

18. Cooper G., Willis J.S., Clark A.C., Turner A., Sim R.C., Reid R.B. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 1014,. P. 8628–8632.

19. Glenner G.G., Wong C.W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and of a novel cere-

cheskikh rayonov Severnogo Kavkaza [Pathogenesis and clinical and morphological features of neurodegenerative diseases in long-livers of different climatic regions of the North Caucasus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(3-4):120-4. Russian.

Kozyrev KM, Marzaganova ZA, Dzitsoeva PA. Sravnitel'naya kliniko-morfologicheskaya kharakteristika bolezni Pika i bolezni Al'tsgeymera [Comparative clinical and morphological characteristics of disease pick and alzheimer]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013[cited 2013 Jun 14];1[about 6 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2013-1/4281.pdf.

Kukushkin VN, Moiseev VS, Polotskaya EL, Tertychnaya GF. Senil'nyy amiloidoz serdtsa [Senile amyloidosis of the heart]. Kardiologiya. 1986;25(2):25-9. Russian.

Oyfa AI. Senil'nyy tserebral'nyy amiloidoz [Senile cerebral amyloidosis]. Moscow: Meditsina; 1987. Russian.

Pukhova IU, Kozyrev KM, Brin VB, inventors; Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh [Method for modeling experimental amyloidosis in animals]. Russian Federationb paten RU №2347279. Moscow; 2009. Russian.

Serov VV, Zykova LD, Vinogradova OM, Sekamova SM. Starcheskiy amiloidoz serdtsa [Aging amyloidosis of the heart]. Arkh. pat. 1988;50(L):3-12. Russian.

Serov VV. Lokal'nye formy amiloidoza, kak proyavlenie vozrastnoy patologii: novyy vzglyad na problemu [Local forms of amyloidosis, as a manifestation of age-related pathology: a new look at the problem]. Arkh. pat. 1994;5:39-43. Russian.

Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV, inventors; Sposob profilaktiki eksperimental'noy kardiopatii [The method of prophylaxis of experimental cardiopathy]. Russian Federation patent RU № 2531139. Moscow; 2014. Russian.

Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM, Kabisov OT, inventors; Sposob modelirovaniya eksperimental'noy amiloidnoy kardiopatii [Method for modeling experimental amyloid cardiopathy]. Russian Federation patent RU № 2556571. Moscow; 2015. Russian.

Urusova ZI, Kozyrev KM. Patomorfologicheskaya otsenka regionarnykh osobennostey amiloidnykh vistseropatiy v Respublike Severnaya Osetiya-Alaniya za 2012-2014 gg. [Pathomorphological assessment of regional features of amyloid visceropathies in the Republic of North Ossetia-Alania for 2012-2014.]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):157-64. Russian.

Buerger L, Braunstein H. Senile Cardiac Amyloidosis. Amer. J. Med. 1960;28(3):357-67.

Cooper G, Willis JS, Clark AC, Turner A, Sim RC, Reid RB. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987;1014:8628-32.

Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and of a novel cerebrovas-

brovascular amyloid // Biochem. Biophys. Res. Commun, 1984.
20. Koudinov A.R., Koudinova N.V., Kezlia E.V., Kozirev K.M., Medvedev A. E., Berezov T.T. Compensatory Mechanisms to Heal Neuroplasticity Impairment under Alzheimer's Disease Neurodegeneration. I: The Role of Amyloid Beta and its' Precursor Protein // J. Biomedical Chemistry. 2012. Vol. 6, № 1. P. 1–10.
21. Schwartz Ph. Amyloidose, ausdruck und ursache praesenilen und senilen geistigen und Korperlichen regression. Eine neubewertung des amyloid problems. // Zbl. Allg. Path. Anat. 1975. Bd. 119, №6. S. 535–549.
22. Amyloidosis / Schwartz Ph., Wolfek G., Bath J.S. [et. al.] // Eds. O. Wegelius, A. Pasternak. London., 1976. P. 71–102.
23. Sturkel S., Bohl J., Schneider H.M. Senile Amyloidosis: principles of localization in a heterogeneous from of amyloidosis // Virch. Arch. Abt. B. 1983. Bd.44, N2. P.145–161.
24. Amyloidose cardiaque senile. Amiloide et processus ateromateux. Une serie de 923 verifications / Vincent J.P., Choinet Ch., Durand M. [et al.] // Ann. mtd. Interne. 1982. Vol. 133, N 3. P. 160–163.
25. Westermark P., Wernstedt C., Wilander E. // Biocem. Biophys. Res. Commun. 1986. Vol. 140. P. 827–831.

cular amyloid. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984.

Koudinov AR, Koudinova NV, Kezlia EV, Kozirev KM, Medvedev AE, Berezov TT. Compensatory Mechanisms to Heal Neuroplasticity Impairment under Alzheimer's Disease Neurodegeneration. I: The Role of Amyloid Beta and its' Precursor Protein. J. Biomedical Chemistry. 2012;6(1):1-10.

Schwartz Ph. Amyloidose, ausdruck und ursache praesenilen und senilen geistigen und Korperlichen regression. Eine neubewertung des amyloid problems. Zbl. Allg. Path. Anat. 1975;119(6):535-49.

Schwartz Ph, Wolfek G, Bath JS, et. al. Amyloidosis / Eds. O. Wegelius, A. Pasternak. London; 1976.

Sturkel S, Bohl J, Schneider HM. Senile Amyloidosis: principles of localization in a heterogeneous from of amyloidosis. Virch. Arch. Abt. B. 1983;44(2):145-61.

Vincent JP, Choinet Ch, Durand M, et al. Amyloidose cardiaque senile. Amiloide et processus ateromateux. Une serie de 923 verifications. Ann. mtd. Interne, 1982;133(3):160-3.

Westermark P, Wernstedt C, Wilander E, et. al. Biocem. Biophys. Res. Commun. 1986;140:827-31.