DOI 10.12737/issn.1609-2163

ISSN 1609-2163

ВЕСТНИК
новых медицинских технологий

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

№ 3

Врач должен обладать глазом сокола, руками девушки, мудростью змеи и сердцем льва.

Абу Али Ибн Сина

Тематический выпуск:

“Актуальные вопросы теории и практики медицины”

ISSN 1609-2163

9 771609 216000 >

Сентябрь, 2017

September, 2017

DOI 10.12737/issn.1609-2163

ВЕСТНИК

Индекс 72895

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ © 2017

Том 24, № 3, 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, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

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); 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); 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); Бадтиева В.А. – д.м.н., проф. (Москва); 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); 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); 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. Nasca (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, № 3, 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, Ulrich's Periodical Directory (USA) and Scientific electronic library «CyberLeninka».

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); 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); 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);
Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
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);
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);
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.Nacka (USA); C. Whittaker (USA); V.G. Tyminsky (Germany); G.V. Tyminsky (Germany); Weidong Pan (China); T. Khuchinsky (Poland); W. Kofler (Austria); M. Taborsky (Czech Republic); M. Bachmeier (Czech Republic).

СОДЕРЖАНИЕ **Стр.**

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

Е.С. Прокудина, Ю.В. Бушов. Участие μ-опиоидных рецепторов в реализации антинекротического и инотропного эффектов на изолированное сердце у крыс после адаптации к хронической гипоксии 7

А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов, Н.М. Корецкая, В.О.Соболева. Сегментация микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием искусственных нейронных сетей 12

В.Г. Яхно, Д.В. Белощенко, А.Е. Баженова, Ю.В. Башкатова. Парадокс Еськова-Филатовой в оценке параметров биосистем 20

О.Н. Бодин, О.Л. Нифонтова, Ю.В. Карбаинова, К.С. Конькова, Н.В. Живаева. Сравнительный анализ показателей функциональной системы организма школьников севера РФ 27

В.В. Еськов. Математическое моделирование неэргодичных гомеостатических систем 33

А.Г. Томчук, В.А. Широков, И.В. Мирошниченко, В.Г. Яхно. Стохастический и хаотический анализ психо-эмоционального статуса и вегетативных показателей в комплексном лечении хронических мышечно-скелетных болей 40

О.Н. Бодин, Т.В. Гавриленко, Д.В. Горбунов, И.Н. Самсонов. Влияние статической нагрузки мышц на параметры энтропии электромиограмм 47

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

Е.С. Прокудина, Ю.В. Бушов. Вклад μ-опиоидных рецепторов в повышение толерантности митохондрий миокарда к ишемии и реперфузии после хронической гипоксии 53

А.В. Винницкий Д.А. Винницкий. Зрительные функции у пациентов после оперативного лечения катаракты с имплантацией различных моделей мультифокальных интраокулярных линз 60

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. Показатели результативности деятельности у больных эпилепсией и их связь с течением заболевания 66

Н.А. Рудникова, П.В. Стручков, Ю.Г. Липкин, С.П. Щелыкалина, О.С. Цека, А.В. Потемкин, Е.О. Цека Разработка решающего правила для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе компьютерного анализа ЭКГ при проведении медосмотров 74

Ю.О. Тарабрина, О.Л. Колесников, А.А. Колесникова, Ю.С. Шишкова. Функциональное состояние нейтрофилов периферической крови при сахарном диабете 2 типа (обзор литературы) 83

В.А. Кузелин, С.Б. Егоркина, А.А. Соловьев, В.В. Брындин, О.И. Буланова. Исследование функциональных возможностей игроков американского футбола методом оценки электрокинетических свойств клеток 89

Н.П. Смирнова, А.А. Михайлова. Оптимизация восстановительного лечения больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией, ассоциированной с гиперхолестеринемией и гипергликемией 95

В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин, О.В. Костина, М.В. Преснякова, П.В. Перетягин, А.С. Лузан. Биохимические показатели сыворотки крови крыс при лечении ожоговой раны в условиях влажной среды 104

З. Хамама, А.С. Хомик, С.Н. Суслина. Обзор рынка контрацептивных лекарственных препаратов спермицидного действия в настоящее время 109

М.Р. Бузоева. К вопросу о нефротоксичности хлорида ртути на фоне измененного кальциевого гомеостазиса 116

С.А. Прилепа, В.И. Даильнев, Р.Т. Макишева, Е.В. Медведева. Региональный опыт применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и с неалкогольной жировой болезнью печени (случай из практики) 120

Н.А. Фудин, С.Я. Классина. Влияние гиповентиляционного дыхания на кардиореспираторные показатели у лиц с различным исходно-преобладающим вегетативным тонусом при выполнении физической работы до отказа 128

К.М. Козырев, А.А. Габуева, Д.Б.-А. Ижиева, А.М. Джикаева. К вопросу структурно- функциональной оценки отдельных областей головного мозга при болезнях паркинсона, альцгеймера и пика 135

А.В. Калашников, Д.Ш. Салимов, А.А. Воробьёв. Внутриплевральная адгезия как фактор стабилизации при травмах грудной клетки 145

Е.А. Финагина, О.В. Теодорович, А.З. Цфасман, М.Н. Шатохин, С.Ю. Шеховцов. Зависимость уровня тестостерона от профессиональных факторов (на примере машинистов локомотива) 151

И.В. Терехов, О.В. Гук, С.С. Бондарь. Факторный анализ экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK* сигнального пути у реконвалесцентов внебольничной пневмонии 156

А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, Д.В. Янин, А.Г. Галка, С.Ю. Краснова. Влияние гелиевой холодной плазмы на параметры окислительного метаболизма крови *in vitro* 163

А.Б. Мирошников, А.В. Смоленский, О.И. Беличенко. Антропометрические индексы у спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертонией 167

РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

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

Н.В. Зеляева, Е.А. Перевезенцев, Н.И. Гурвич, И.А. Камаев, В.М. Леванов, Л.Ш. Заграбян. Медицинское обеспечение работников промышленных предприятий и пути его оптимизации в современных условиях 171

А.Г. Хрупачев, А.А. Хадарцев, И.А. Кабанов. Обоснование новой интегральной структуры профессионального риска, как инструмента реформирования системы охраны труда и социального страхования в Российской Федерации 177

Р.В. Авдеев. О формировании межрайонных глаукомных центров в Воронежской области 184

О.В. Золотухин. Краткосрочное прогнозирование выявляемости мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы в условиях функционирования трехуровневой системы оказания урологической помощи населению в регионе (на примере Воронежской области) 189

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

Ю.В. Валова. Методика ранжирования современных факторов профессионального риска при системных нарушениях здоровья по типу «офисного синдрома» у менеджеров мелких и крупных коммерческих структур 196

Ю.В. Валова. Технологии восстановления показателей здоровья офисного персонала природными бальнеофакторами Краснодарского края 203

РАЗДЕЛ VIII. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

К.А. Фомина, Н.А. Полушкина, Н.В. Чиркова, Н.Г. Картавцева, Ж.В. Вечеркина. Профилактические мероприятия по гигиеническому уходу за съемными конструкциями из термопластических полимеров (обзор литературы) 211

На 1-й странице обложки: Бродский И.И. «Опавшие листья», 1915 г.

CONTENTS

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

E.S. Prokudina, U.V. Bushov. Involvement of μ-opioid receptors in implementation of anti-necrotic and inotropic effects on isolated rats heart after adaptation to chronic hypoxia 7

A.N. Narkevich, K.A. Vinogradov, N.M. Koretskaya, V.O. Soboleva. Segmentation of microscopic images of sputum colored by the ziehl–neelsen method with the use of artificial neural networks 12

V.G. Yakhno, D.V. Beloshchenko, A.E. Bazhenova, Yu.V. Bashkatova. The Eskov-Filatova paradox to the estimation of the parameters of biosystems 20

O.N. Bodin, O.L. Nifontova, Yu.V. Karbainova, K.S. Konkova, N.V. Zhivaeva. Comparative analysis of the indicators of the functional system of the organism of schoolboys of the north of the Russian Federation 27

V.V. Eskov. Mathematical modeling of non-ergodic homeostatic systems 33

A.G. Tomchuk, V.A. Shirokov, I.V. Miroshnichenko, V.G. Yakhno. Stochastic and chaotic analysis of the psycho-emotional status and vegetative indices in the complex treatment of chronic muscle-skeletal pains 40

O.N. Bodin, T.V. Gavrilenko, D.V. Gorbunov, I.N. Samsonov. Thermodynamic method in analyzing the parameters bioelectrical muscles at different static loads 47

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

E.S. Prokudina, U.V. Bushov. Contribution of μ-opioid receptors in the increased tolerance of myocardial mitochondria to ischemia and reperfusion after chronic hypoxia 53

A.V. Vinnitskiy D.A. Vinnitskiy. Optical functions of patients after operative treatment of cataract with implantation of various models of multifocal intraocular lenses 60

R.A. Zorin, M.M. Lapkin, V.A. Zhadnov. The charachteristics of results of activity in patients with epilepsy and and their relationship with over illness 66

N.A. Rudnikova, P.V. Struchkov, Y.G. Lipkin, S.P. Shchelykalina, O.S. Tseka, A.V. Potemkin, E.O. Tseka. Development of the decisive rule for evaluation of functional state of cardiovascular system based on computer analysis of ECG for medical examinations 74

Yu.O. Tarabrina, O.L. Kolesnikov, A.A. Kolesnikov, Yu.S. Shishkova. The functional status of neutrophils of peripheral blood at diabetes type 2 (literature review) 83

V.A. Kuzelin, S.B. Yegorkina, A.A. Solovyov, V.V. Bryndin, O.I. Bulanova. Research of functionality of american football players using assessment of cells electrokinetic properties 89

N.P. Smirnova, A.A. Mikhaylova. Optimization of regenerative treatment in he elderly patients with dysculatory encephalopathy associated with modifiable risk factors (hypercholesterolemia, hyperglycemia) 95

V.L. Kuznetsova, A.G. Soloveva, S.P. Peretyagin, O.V. Kostina, M.V. Presnyakova, P.V. Peretyagin, A.S. Luzan. Biochemical parameters of blood serum in rats during therapy of thermal injury in the water environment 104

Z. Hamama, A.C. Khomik, S.N. Suslina. Review of the modern market of contraceptive medicinal preparations of spermicidal activity 109

M.R. Buzoeva. To the question of the mercury chloride nephrotoxicity on the background of changed calcium homeostasis 116

S.A. Prilepa, V.I. Dailnev, R.T. Makisheva, E.V. Medvedeva. Regional experience of the dapagliflozin use in patients with diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease (case from practice) 120

N.A. Fudin, S.Ya. Klassina. The hypoventilation breath effects on physical working capacity, cardiovascular indicators and respiration system in the persons with different initial predominant vegetative tonus during intensive physical work up to failure 128

K.M. Kozyrev, A.A. Gabueva., D.B.-A. Ijieva., A. M. Gikaeva. To the question of structural and functional evaluation of the individual areas of the brain at the parkinson, alzheimer and peak diseases 135

A.V. Kalashnikov, D.Sh. Salimov, A.A. Vorobyov. Intrapid pleural adhession as a factor of stabilization in chest trauma 145

E.A. Finagina, O.V. Teodorovich, A.Z. Tsfasman, M.N. Shatokhin, S.Yu. Shekhovcov. Testosterone level dependence on professional factors (on the example of locomotive drivers) 151

I.V. Terekhov, O.V. Guk, S.S. Bondar. Factor analysis of expression of pattern recognition receptors and terminal proteinkinasis mapk / sapk of signal way in reconvalescents of acute infectious inflammatory process of the lower respiratory tract 156

A.K. Martusevich, A.G. Soloveva, D.V. Yanin, A.G. Galka, S.Yu. Krasnova. The influence of helium cold plasma on the parameters of blood oxidative metabolism *in vitro* 163

A.B. Miroshnikov, A.V. Smolensky, O.I. Belichenko. Anthropometric indices in sportsmen of forces of sports with arterial hypertension 167

III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC EQUIPMENT

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

N.V. Zelyaeva, E.A. Perevezentsev, N.I. Gurvich, I.A. Kamaev, V.M. Levanov, L.Sh. Zagrabyan. Medical care of workers of industrial enterprises and ways of its optimization in the modern conditions 171

A.G. Khrupachev, A.A. Khadartsev, I.A. Kabanov. Justification of the new integrated structure of professional risk as a tool for reforming the labor protection system and social insurance in the Russian Federation 177

R.V. Avdeev. On formation of intergreal glaucomor centers in the on the organization of interregional centers of treatment of glaucoma in the Voronezh region 184

O.V. Zolotukhin. Short-term prediction of the identification of nephrolithiasis, benign hyperplasia and prostate cancer in the conditions of the functioning of the three-level system of urological service to population in the region (on the example of the Voronezh region) 189

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

Yu.V. Valova. Methodology of modeling of modern factors of professional risk with systemic health disturbances by "office syndrome" type at managers of small and large commercial structures 196

Yu.V. Valova. Technologies for recovery of health indicators of office personnel by natural balneofactors of Krasnodar territory 203

VIII. LITERATURE REVIEWS

K.A. Fomina, N.A. Polushkina, N.V. Chirkova, N.G. Kartavtseva, Zh.V. Vecherkina. Preventive measures hygienic care of removable dentures of thermoplastic polymers (literature report) 211

On the 1nd page of the cover: Brodsky I.I. "Fallen Leaves", 1915

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 7–11
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 7–11

Раздел I

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

УДК: 616-092.4 DOI: 10.12737/article_59c49abf90e9f4.50857698

УЧАСТИЕ μ-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИНЕКРОТИЧЕСКОГО И ИНОТРОПНОГО ЭФФЕКТОВ НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ У КРЫС ПОСЛЕ АДАПТАЦИИ К ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Е.С. ПРОКУДИНА[*], Ю.В. БУШОВ[**]

[*]*Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, пер. Кооперативный, 5, Томск, Томская обл., 634009, Россия, e-mail: goddess27@mail.ru*
[**] *Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск, Томская обл., 634050, Россия, e-mail: bushov@bio.tsu.ru*

Аннотация. Было оценено участие кардиальных μ-опиоидных рецепторов (ОР) в повышении устойчивости сократительной активности миокарда к действию ишемии и реперфузии на изолированные сердца у крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии. Кроме того, оценивали степень некротической гибели кардиомиоцитов в ответ на моделирование ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы. Адаптацию животных к гипоксии проводили непрерывно на протяжении 21 суток при 12% O_2. У крыс моделировали глобальную ишемию (45 минут) и реперфузию (30 минут) изолированного сердца. Адаптация к хронической гипоксии уменьшала реперфузионное высвобождение креатинфосфокиназы из некротизированных кардиомиоцитов, а также улучшала постишемическое восстановление сократительной активности изолированного сердца: увеличивались реперфузионные значения силы сокращения миокарда, а также снижалась степень реперфузионной контрактуры миокарда. Перфузия изолированных сердец адаптированных крыс раствором пептида *CTAP* (100 нМ/л, селективный μ-ОР-антагонист) устраняла антинекротическое и инотропное действие хронической непрерывной нормобарической гипоксии. Полученные данные свидетельствуют о том, что кардиальные μ-опиоидные рецепторы принимают участие в реализации антинекротического и инотропного эффектов у крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Ключевые слова: адаптация, гипоксия, опиоидные рецепторы, миокард, сократимость, некроз.

INVOLVEMENT OF μ-OPIOID RECEPTORS IN IMPLEMENTATION OF ANTINECROTIC AND INOTROPIC EFFECTS ON ISOLATED RATS HEART AFTER ADAPTATION TO CHRONIC HYPOXIA

E.S. PROKUDINA[*], U.V. BUSHOV[**]

[*]*Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Per. Cooperative, 5, Tomsk, Tomsk region, 634009, Russia,e-mail: goddess27@mail.ru.*
[**]*Tomsk State University, Lenin Ave., 36, Tomsk, Tomsk region, 634050, Russia, e-mail:* bushov@bio.tsu.ru

Abstract. It was assessed the involvement of cardiac μ-opioid receptor (OR) in improving resistance of myocardial contractility to ischemia and reperfusion on the isolated hearts in rats adapted to chronic continuous normobaric hypoxia (CCNH). Furthermore, it was evaluated the degree of necrotic death of of cardiomyocytes in response to ischemia-reperfusion of isolated rat heart. Rats were adapted to hypoxia continuously for 21 days at 12% O_2. On isolated rats hearts was simulated global ischemia (45 min) and reperfusion (30 minutes). Adaptation to CCNH reduced the release of creatinkinase from necrotic cardiomyocytes,

and improved post-ischemic recovery contractility of isolated hearts: increased myocardial contractile force values at reperfusion, and reduced degree of myocardial reperfusion contracture. Perfusion of isolated hearts from adapted rats with CTAP (100 nM/l, selective μ-OR-antagonist) eliminated the antinecrotic and inotropic effects of chronic continuous normobaric hypoxia. This data suggest that cardiac μ-opioid receptors are involved in the implementation of antinecrotic and inotropic effects in rats adapted to chronic continuous normobaric hypoxia.

Key words: adaptation, hypoxia, opioid receptors, myocardium, contractility, necrosis.

Введение. Для нормальной работы сердца необходима постоянная доставка достаточного количества кислорода, поэтому продолжительная ишемия и следующая за ней реперфузия могут привести к необратимому повреждению и гибели кардиомиоцитов. Одним из эффективных методов, способных повысить устойчивость сердца к ишемии и реперфузии является адаптация к хронической гипоксии [6]. Защитный эффект адаптации к длительной гипоксии продолжительный и сохраняется дольше, чем при других формах кардиопротекции. Новорожденные кролики после курса хронической гипобарической гипоксии обладали повышенной толерантностью к ишемическому-реперфузионному повреждению даже после нескольких недель пребывания в нормоксических условиях [3]. В нашем недавнем исследовании, выполненном на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы, удалось обнаружить, что кардиопротекторный эффект адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии реализуется при участии кардиальных *опиоидных рецепторов* (ОР) [5]. Остается неясным, какую роль в механизме кардиопротекции играют различные субтипы ОР, в том числе μ-опиоидные рецепторы.

Цель исследования – исследовать участие *μ-опиоидных рецепторов* (ОР) в уменьшении степени некроза и повышении устойчивости сократительной активности миокарда при моделировании глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца у крыс, адаптированных к *хронической непрерывной нормобарической гипоксии* (ХННГ).

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на аутбредных крысах-самцах Вистар массой 250-280 г. Экспериментальное исследование выполнялось в соответствии с рекомендациями, изложенными в Приказе МЗ СССР за № 755 от 12 августа 1977 г., а также принятыми в Хельсинской декларации 1975 г. и дополненными в 1983 г. Все болезненные процедуры были выполнены на наркотизированных диэтиловым эфиром животных. Дизайн исследования включал 6 групп животных, по 12 особей в каждой группе (всего 72). Неадаптированных крыс содержали в стандартных условиях вивария с постоянным доступом к воде и пище. Адаптацию животных к гипоксии проводили путем непрерывного содержания их в гипоксической камере при 12% O_2, 0,03% CO_2 и нормальном атмосферном давлении в течение 21 дня [6]. Контроль газового состава в гипоксической камере осуществлялся с помощью датчиков *TCOD-IR* и *OLC* 20 (*Oldham*, Франция) и аппарата «Био-нова-204*G4R*1» (НТО «Био-нова», Москва, Россия) через блок управления *MX* 32 (*Oldham,* Франция). За 24 часа до начала эксперимента адаптированных крыс извлекали из гипоксической камеры.

Глобальную ишемию и реперфузию моделировали на изолированном перфузируемом сердце крысы. Животных наркотизировали эфиром, из грудной клетки извлекали сердца и помещали в раствор Кребса-Хензелайта, охлажденный до 4°*C*. Через канюлированную аорту изолированное сердце перфузировали буфером Кребса-Хензелайта по методу Лангендорфа. Протокол эксперимента включал 20 минут нормоксической перфузии изолированного сердца (нормоксия), затем путем прекращения перфузии моделировали 45-минутную глобальную ишемию и последующую 30-минутную реперфузию. Изолированные сердца животных контрольных групп подвергали нормоксической перфузии в течение 95 минут. Параметры сократительной активности изолированного сердца регистрировались с помощью латексного баллончика, заполненного дистиллированной водой и введенного в полость левого желудочка. Латексный баллончик был соединен с датчиком давления *SS13L* (*Biopac System Inc., Goleta*, США) и подключен к аппарату для электрофизиологических исследований *MP35* (*Biopac System Inc., Goleta*, США). Измеря-

лись следующие параметры сократительной активности изолированного сердца крысы: давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ, мм рт. ст.), характеризующее силу сокращения миокарда, конечное диастолическое давление (КДД, в % от исходных значений). КДД используется для оценки функции расслабления миокарда и характеризует степень его реперфузионной контрактуры [1]. Значения исследуемых параметров сократительной активности регистрировались как в период нормоксии, так и на 5, 15 и 30 минутах реперфузии изолированного сердца.

Для оценки участия μ-опиоидных рецепторов в реализации кардиопротекторного эффекта ХННГ за 10 минут до моделирования глобальной ишемии изолированные сердца перфузировали раствором селективного антагониста μ-ОР пептида *CTAP* в концентрации 100 нМ/л [4].

Степень некроза миокарда оценивали по измерению активности креатинфосфокиназы (КФК, Ед/г) в перфузионном растворе, оттекающем от сердца в период реперфузии. Активность КФК измеряли с помощью энзиматических наборов *CK-NAc* (*Analyticon Biotechnologies*, Германия) на спектрофотометре *SmartSpec* (*Bio-Rad,* США) при длине волны 340 нм. В качестве контроля принималась активность КФК в перфузате, оттекающем от изолированного сердца с нормоксической перфузией.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «*Statistica* 8.0». Рассчитывали *среднее арифметическое* (*M*) и *стандартную ошибку среднего* (*SEM*). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Критическим принимался уровень значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Моделирование глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца сопровождалось некрозом кардиомиоцитов, выходом креатинфосфокиназы из разрушенных клеток и, соответственно, увеличением активности КФК в перфузионном растворе (табл. 1). Однако если у неадаптированных крыс активность КФК в период реперфузии возрастала в 4,6 раз по сравнению с контролем, то у адаптированных животных – лишь в 2,1 раза по сравнению с исходным значением (табл. 1). Использование селективного антагониста *CTAP* у неадаптированных крыс не влияло на реперфузионные значения КФК (табл. 1). Селективная блокада μ-ОР у адаптированных к гипоксии особей устраняла защитное действие ХННГ – значения КФК в реперфузию было неотличимо от такового в группе сравнения. Таким образом, антинекротический эффект адаптации к ХННГ реализуется с участием кардиальных μ-опиоидных рецепторов.

Таблица 1

Активность креатинфосфокиназы (Ед/г ткани) в перфузионном растворе (*M*±*SEM*)

Группа	Неадаптированные	Адаптированные
Нормоксия	10,8±2,2	9,0±1,0
Ишемия-реперфузия	49,5±4,0 (p_1=0,0002)	19,0±1,1 (p_2=0,0003)
CTAP + Ишемия-реперфузия	43,9±4,2 (p_1=0,006)	45,2±3,2 (p_3=0,0003)

Примечание: нормоксия – период нормоксической перфузии изолированных сердец. Ишемия-реперфузия – группа крыс с моделированием глобальной 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии изолированных сердец. *CTAP* – селективный антагонист μ-ОР (100 нМ/л). p_1 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, Нормоксия»; p_2 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, Ишемия-реперфузия»; p_3 – уровень значимости при сравнении с группой «Адаптированные, Ишемия-реперфузия». Количество особей (*n*) в каждой группе составило 12

Исходные значения *давления, развиваемого левым желудочком* (ДРЛЖ), не различались у неадаптированных и адаптированных к гипоксии животных. Моделирование глобальной ишемии приводило к остановке сердца и прекращению сердечных сокращений. После возобновления перфузии сократительная активность изолированного сердца постепенно восстанавливалась. У неадаптированных крыс ДРЛЖ на 5-й минуте реперфузии составляло 12,3% от предишемического значения, на 15-й минуте – 19,7%, а на 30-й минуте – 20,2% от исходного значения (табл. 2). У адаптированных к ХННГ особей ДРЛЖ на 5-й минуте реперфузии восстанавливалось до 17,7%, на 15-й минуте – до 37,6% и на 30-й минуте – до 64,2% от предишемического значения (табл. 2). Это указывает на то, что адаптация к хронической гипоксии оказывает инотропное действие, способствуя лучшему реперфузионному восстановлению силы сокращения изолированного

сердца у крыс. Использование пептида *CTAP* в указанной концентрации у неадаптированных крыс не влияло на реперфузионное восстановление ДРЛЖ (табл. 2). У адаптированных к ХННГ животных селективная блокада μ-ОР устраняла защитный эффект гипоксии – реперфузионный значения ДРЛЖ были значительно ниже, чем в группе сравнения. Следовательно инотропный эффект адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии реализуется при участии кардиальных μ-опиоидных рецепторов.

Таблица 2

Давление, развиваемое левым желудочком (мм рт. ст.), у неадаптированных и адаптированных крыс (*M*±*SEM*)

Период	Ишемия-реперфузия	*CTAP* + Ишемия-реперфузия
	Неадаптированные	
Нормоксия	79,8±5,1	71,3±2,3
Реперфузия (5 мин)	9,8±0,9	6,5±2,6
Реперфузия (15 мин)	15,7±1,9	13,3±3,8
Реперфузия (30 мин)	16,1±1,7	16,4±1,2
	Адаптированные	
Нормоксия	77,6±6,4	79,3±1,8
Реперфузия (5 мин)	13,7±1,9	8,2±1,0 (p_2=0,02)
Реперфузия (15 мин)	29,2±5,1 (p_1=0,002)	14,3±0,9 (p_2=0,0012)
Реперфузия (30 мин)	49,8±6,3 (p_1=0,0001)	16,2±0,9 (p_2=0,0002)

Примечание: p_1 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, Ишемия-реперфузия»; p_2 – уровень значимости при сравнении с группой «Адаптированные, Ишемия-реперфузия». Количество особей в каждой группе составило 12

Показатель *конечного диастолического давления* (КДД) характеризует степень реперфузионной контрактуры, то есть чем выше значения КДД во время реперфузии, тем хуже восстанавливается диастолическая функция миокарда. У неадаптированных крыс на 30-й минуте реперфузии КДД достигало 372% от исходного значения, в то время как у адаптированных к хронической гипоксии особей данный показатель поднимался лишь до 160% от начального. Эти данные указывают на способность адаптации к ХННГ предупреждать развитие реперфузионной контрактуры миокарда, тем самым улучшая восстановление диастолической функции изолированного сердца после ишемии и реперфузии. Перфузия изолированных сердец неадаптированных крыс раствором пептида *CTAP* не влияла на постишемические значения КДД. Однако у адаптированных к ХННГ крыс селективная блокада кардиальных μ-ОР пептидом CTAP устраняла защитное действие гипоксии – реперфузионные значения КДД достигали 296% от исходных.

В совокупности эти данные подтверждают, что адаптация к хронической непрерывной нормобарической гипоксии улучшает постишемическое восстановление силы сокращений изолированного сердца, а также уменьшает развитие реперфузионной контрактуры миокарда. В реализации защитного инотропного действия адаптации к ХННГ принимают участие кардиальные μ-опиоидные рецепторы.

Проведенное исследование продемонстрировало, что моделирование глобальной 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии на изолированном сердце вызывает некротическую гибель кардиомиоцитов с последующим высвобождением внутриклеточного фермента креатинфосфокиназы в перфузионный раствор. Адаптация к ХННГ в значительной мере уменьшает постишемический некроз миокарда. При этом, антинекротический эффект адаптации к ХННГ реализуется с участием кардиальных μ-опиоидных рецепторов. Воздействие ишемии и реперфузии на изолированное сердце у неадаптированных крыс также приводит к значительному ухудшению сократительной активности миокарда. Предварительная адаптация животных к хронической гипоксии улучшает постишемическое восстановление силы сокращений и снижает выраженность реперфузионной контрактуры миокарда. Такое защитное инотропное действие ХННГ также реализуется при участии кардиальных μ-опиоидных рецепторов. О кардиопротекторном действии адаптации к хронической нормобарической гипоксии впервые сообщалось в работе *M. Tajima* и соавт. [7] и в дальнейшем было продемонстрировано на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца кролика [3]. Полученные нами результаты согласуются с данными об участии μ-опиоидных рецепторов в способности адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии ограничивать размер инфаркта и уменьшать гибель кардиомиоцитов, подвергавшихся действию

аноксии-реоксигенации [2,6].

Выводы:

1. Адаптация к хронической непрерывной нормобарической гипоксии уменьшает постишемический некроз кардиомиоцитов.

2. При адаптация к хронической непрерывной нормобарической гипоксии улучшается реперфузионное восстановление сократительной активности миокарда.

3. Антинекротический и инотропный эффекты хронической непрерывной нормобарической гипоксии реализуются при участии кардиальных μ-опиоидных рецепторов.

Литература

1. Капелько В.И., Новикова Н.А. Связь диастолической упругости сердца с его приспособлением к нагрузкам // Физиол. журн. СССР. 1988. № 7. С. 970–977.

2. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Цепокина А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Нам И.Ф., Жанг И., Пей Ж.-М. Значение опиоидных рецепторов в цитопротекторном действии хронической гипоксии при аноксии-реоксигенации кардиомиоцитов // Росс. физиол. жур. им. И. М. Сеченова. 2015. Т. 102, № 6. С. 688–697.

3. Fitzpatrick C.M., Shi Y., Hutchins W.C., Su J., Gross G.J., Ostadal B., Tweddell J.S., Baker J.E. Cardioprotection in chronically hypoxic rabbits persists on exposure to normoxia: role of NOS and K(ATP) channels // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 288, № 1. P. H62–H68.

4. Hill-Pryor C., Lindsey D., Lapanowski K., Dunbar J.C. The cardiovascular responses to mu opioid agonist and antagonist in conscious normal and obese rats // Peptides. 2006. Vol. 27, № 6. P. 1520–1526.

5. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Prokudina E.S., Kolar F., Gorbunov A.S., Zhang Y., Wang H., Tsibulnikov S.Yu., Portnichenko A.G., Lasukova T.V., Lishmanov Y.B. Preserved cardiac mitochondrial function and reduced ischemia/reperfusion injury afforded by chronic continuous hypoxia: Role of opioid receptors // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2015. Vol. 42, № 5. P. 496–501.

6. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Y.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia // Life Sci. 2013. Vol. 93, № 9–11. P. 373–379.

7. Tajima M., Katajose D., Bessho M., Isoyama S. Acute ischemic preconditioning and chronic hypoxia independently increase myocardial tolerance to ischemia // Cardiovasc. Res. 1994. Vol. 28, № 3. P. 312–319.

References

Kapel'ko VI, Novikova NA. Svyaz' diastolicheskoy uprugosti serdtsa s ego prisposobleniem k nagruzkam [Relationship between diastolic elasticity of the heart and its adaptation to stresses]. Fiziol. zhurn. SSSR. 1988;7:970-7. Russian.

Naryzhnaya NV, Maslov LN, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Nam IF, Zhang I, Pey Zh-M. Znachenie opioidnykh retseptorov v tsitoprotektornom deystvii khronicheskoy gipoksii pri anoksii-reoksigenatsii kardiomiotsitov [The importance of opioid receptors in the cytoprotective action of chronic hypoxia in the anoxia-reoxygenation of cardiomyocytes]. Ross. fiziol. zhur. im. I.M. Sechenova. 2015;102(6):688-97. Russian.

Fitzpatrick CM, Shi Y, Hutchins WC, Su J, Gross GJ, Ostadal B, Tweddell JS, Baker JE. Cardioprotection in chronically hypoxic rabbits persists on exposure to normoxia: role of NOS and K(ATP) channels. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005;288(1):H62-8.

Hill-Pryor C, Lindsey D, Lapanowski K, Dunbar JC. The cardiovascular responses to mu opioid agonist and antagonist in conscious normal and obese ratsю Peptides. 2006;27(6):1520-6.

Maslov LN, Naryzhnaya NV, Prokudina ES, Kolar F, Gorbunov AS, Zhang Y, Wang H, Tsibulnikov SYu, Portnichenko AG, Lasukova TV, Lishmanov YB. Preserved cardiac mitochondrial function and reduced ischemia/reperfusion injury afforded by chronic continuous hypoxia: Role of opioid receptors. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2015;42(5):496-501.

Maslov LN, Naryzhnaya NV, Tsibulnikov SYu, Kolar F, Zhang Y, Wang H, Gusakova AM, Lishmanov YB. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. Life Sci. 2013;93(9–11):373-9.

Tajima M, Katajose D, Bessho M, Isoyama S. Acute ischemic preconditioning and chronic hypoxia independently increase myocardial tolerance to ischemia. Cardiovasc. Res. 1994;28(3):312-9.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 12–19

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 12–19

УДК: 616-093 DOI: 10.12737/article_59c49c18826488.20161114

СЕГМЕНТАЦИЯ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

А.Н. НАРКЕВИЧ, К.А. ВИНОГРАДОВ, Н.М. КОРЕЦКАЯ, В.О. СОБОЛЕВА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д.1, г. Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия

Аннотация. Целью исследования явилась разработка алгоритма предобработки и сегментации цифрового изображения микроскопического препарата мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Для сегментации изображения предложено использовать экспериментально подобранные стандартные для каждого изображения границы значений пикселей в цветовой модели *HSV*. В процессе исследования установлено, что часть граничных значений имеет универсальный характер и не изменяются в зависимости от изображения, а такие параметры как нижние границы *H* и *S* являются индивидуальными для каждого изображения. Предложено для подбора данных параметров использовать математический аппарат искусственных многослойных нейронных сетей. Результаты работы обученных нейронных сетей показали минимальные отличия подобранных нейронными сетями граничных значений от подобранных граничных значений в ручном режиме человеком под контролем глаза. По результатам проведенного исследования предложены алгоритмы предобработки и сегментации изображения, а также приведена блок-схема их работы. Предложенные алгоритмы предобработки и сегментации изображения с использованием нейронных сетей могут быть использованы для дальнейшей разработки моделей идентификации кислотоустойчивых микобактерий и изучения их характеристик, что может применяться при разработке диагностических систем для автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: медицинские изображения, сегментация изображений, автоматизированная обработка, бактериоскопическая диагностика, туберкулез легких.

SEGMENTATION OF MICROSCOPIC IMAGES OF SPUTUM COLORED BY THE ZIEHL–NEELSEN METHOD WITH THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

A.N. NARKEVICH, K.A. VINOGRADOV, N.M.KORETSKAYA, V.O. SOBOLEVA

Krasnoyarsk State Voynovo-Yasenetsky Medical University
Partizan Zheleznyak str., 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, 660022, Russia

Abstract. The research purpose was to study the development of an algorithm for preprocessing and segmentation of a digital image of a microscopic sputum preparation stained using the Ziehl-Neelsen method. For image segmentation, it is suggested to use the experimentally selected standard for each image of the pixel values in the HSV color model. During the research it was found that some of the boundary values are universal and do not change depending on the image and such parameters as the lower limits of H and S are individual for each image. The authors proposed to use the artificial multilayer neural networks to select these parameters. The results of the trained neural networks showed minimal differences selected neural networks of the boundary values of the selected limit values in manual mode under the control of a person's eyes. Based on the study results the algorithms for preprocessing and image segmentation are proposed and a block diagram of their operation is given. The proposed algorithms for preprocessing and image segmentation using neural networks can be used to further develop models for the identification of acid-fast bacilli and to study their characteristics which can be used in developing diagnostic systems for automated bacterioscopic diagnosis of tuberculosis.

Key words: medical images, image segmentation, automated processing, bacterioscopic diagnostics, pulmonary tuberculosis.

Процесс диагностики большого числа заболеваний включает использование микроскопической техники. С помощью микроскопа диагностируются онкологические, эндокринные или инфекционные заболевания [4,7,11]. Одним из заболеваний, при диагностики которого применяется микроскопия, является туберкулез легких. Качество микробиологической диагностики туберкулеза в клинико-диагностических лабораториях общей лечебной сети остается не на должном уровне. Это связано в первую очередь с довольно рутинной методикой просмотра микроскопических препаратов, согласно которой необходимо на одном препарате просмотреть большое число полей зрения. Во-вторых, с тем, что общая укомплектованность кадрами клинико-диагностических лабораторий в учреждениях общей лечебной сети составляет 63%, аврачами-бактериологами – чуть более 50% [8]. Это приводит к тому, что при проведении бактериоскопической диагностики туберкулеза возникает большое число ошибок [3] и учреждения общей лечебной сети постепенно перестают осуществлять бактериоскопическую диагностику. В 2014 году доля больных туберкулезом, выявленных данным методом от впервые выявленных бактериовыделителей, составила лишь 0,23% [1].

Использование автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, позволяет свести к минимуму перечисленные выше недостатки. Как правило, процесс автоматизированного анализа изображений представляет собой несколько этапов: предобработка или преобразование изображения, его сегментация и идентификация или распознавание объектов, находящихся на изображении [2,5]. Основной целью предобработки или преобразования изображения является приведение изображения к единому стандартному первоначальному виду. В последующем изображение сегментируется для исключения тех участков изображения, которые не имеют ценности для дальнейшего анализа. В заключении производится идентификация оставшихся после сегментации частей изображения [6,10]. Таким образом, первым этапом решения задачи автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза является разработка алгоритма предобработки и сегментации изображения для изучения объектов на предмет их возможной автоматической идентификации.

Цель исследования – разработка алгоритма предобработки и сегментации цифрового изображения микроскопического препарата мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Материалы и методы исследования. В качестве материала исследования использовались 450 цифровых изображений, полученных при микроскопии 10 мазков мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Для приготовления мазков использовалась мокрота пациентов, больных туберкулезом легких. Обработка мокроты методом Циля-Нильсена окрашивает кислотоустойчивые микобактерии в цвета красного оттенка, а иные элементы, имеющиеся в мокроте – в цвета синего оттенка. В последующем осуществлялась микроскопия приготовленных мазков с использованием три окулярного микроскопа Микромед 1 вар. 3-20 при увеличении 10×60 с установленной цифровой камерой *ToupCamUCMOS*01300*KPA*с разрешением 0,3*MP*. На каждом препарате осуществлялась съемка 45 полей зрения. Каждое изображение имело разрешение 572×422 пикселей. Несмотря на то, что методом Циля-Нильсена кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в цвета красного оттенка,а иные элементы мокроты – в цвета синего оттенка, данная информация не позволяет осуществлять сегментацию изображения только лишь выделяя красные участки изображения. Это обусловлено тем, что красный цвет в системах компьютерного зрения имеет довольно широкие и неоднозначные границы. Для автоматизированного анализа изображений использовались цветовые модели *RGB*и *HSV*. В каждом анализируемом изображении исходя из значений цвета каждого пикселя, рассчитывались следующие параметры пикселей: значение красного цвета пикселя (*R*), значение зеленого цвета пикселя (*G*), значение синего цвета пикселя *RGB* (*B*), значение яркости пикселя (*Y*), значение оттенка пикселя (*H*), значение насыщенно-

сти цвета пикселя (*S*), значение пикселя (*V*).

Определение значений *R, G* и *B* осуществлялось стандартными средствами операционной системы. Определение значения *Y* осуществлялось по следующей формуле [5]:

$$Y = 0{,}299 * R + 0{,}587 * G + 0{,}114 * B, \quad (1)$$

где, *Y* – значение яркости пикселя, *R, G, B* – значения, соответствующих составляющих цвета пикселя.

Определение значений *H, S* и *V* осуществлялось по следующему алгоритму [9]:

1.Из трех значений пикселя *R, G* и *B* определялось максимальное значение (*Max*).

2.Из трех значений пикселя *R, G* и *B* определялось минимальное значение (*Min*).

3.Значение *H* рассчитывалось согласно следующей формулы:

$$H = \begin{cases} 0, если\ max = min \\ 60 * \frac{G-B}{max-min} + 0, если\ max = R\ и\ G \geq B \\ 60 * \frac{G-B}{max-min} + 360, если\ max = R\ и\ G < B \\ 60 * \frac{B-R}{max-min} + 120, если\ max = G \\ 60 * \frac{R-G}{max-min} + 240, если\ max = B \end{cases}. \quad (2)$$

4.Значение *S*:

$$S = \begin{cases} 0, если\ max = 0 \\ \left(1 - \frac{min}{max}\right) * 100, если\ max \neq 0 \end{cases}. \quad (3)$$

5.Значение

$$\text{V}: V = \frac{max}{255} * 100 \quad (4)$$

Таким образом, каждый пиксель на изображениях представлялся 7 параметрами: *R, G, B* и *Y* (диапазон значений данных параметров от 0 до 255), *H* (диапазон от 0 до 360), *S* и *V* (диапазон от 0 до 100). Используя значения *R, G, B, Y, H, S* и *V* каждого пикселя на каждом изображении рассчитывались параметры, представленные в табл. 1. В качестве математического аппарата разрабатываемого алгоритма сегментации изображения была принята математическая модель искусственной многослойной нейронной сети прямого распространения. Построение нейронных сетей производилось с использованием статистического пакета *StatSoft Statistica v.*6 путем нескольких итераций их обучения методом обратного распространения ошибки. На первой итерации в качестве входных параметров использовались рассчитываемые на изображении параметры. В качестве параметра, характеризующего качество работы нейронной сети, использовались точность ответа нейронной сети, относительная ошибка и средняя абсолютная ошибка ответа нейронной сети. После каждой итерации проводился анализ важности входных параметров, по результатам которого наименее важный параметр исключался из обучения на следующей итерации.

Оценка важности входных параметров производился путем анализа чувствительности, входящего в стандартный набор методов в системе *Statistica v.*6. Анализ чувствительности осуществлялся автоматически путем поочередного удаления каждого входного параметра и определения качества работы нейросети без него. Если нейронная сеть при удалении параметра давала лучшие результаты, то удаленному входному параметру присваивалась низкая важность. Если нейронная сеть при удалении параметра давала хуже результаты, то удаленному входному параметру присваивалась высокая важность. Таким образом, каждая итерация обучения включала в себя обучение нейронной сети, проведение анализа чувствительности и удаление из набора входных параметров, которые имели низкую важность, а каждая последующая итерация производилась без удаленных на предыдущей итерации параметров. Обучение и удаление входных параметров производилось до момента, когда все входные параметры имели высокую важность.

Таблица 1

Рассчитываемые на каждом изображении параметры

Параметры	Количество параметров
Средние значения *R, G, B, Y, H, S* и *V*	7
Стандартные отклонения значений *R, G, B, Y, H, S* и *V*	7
Дисперсия значений *R, G, B, Y, H, S* и *V*	7
Минимальные значения *R, G, B, Y, H, S* и *V*	7
Максимальные значения *R, G, B, Y, H, S* и *V*	7
Гистограмма значений *R* с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений *G* с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений *B* с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений *Y* с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений *H* с интервалом 10 единиц	36
Гистограмма значений *S* с интервалом 10 единиц	10
Гистограмма значений *V* с интервалом 10 единиц	10
Всего параметров изображения	191

Выбор топологии (структуры) нейронной сети осуществлялся также автоматически стандартными средствами системы *Statistica v.*6. На каждом этапе обучения нейронной сети производилось построение моделей с различной комбинацией числа нейронов скрытого слоя, функций активации нейронов скрытого и выходного слоя. Число нейронов входного слоя всегда равнялось числу входных параметров, а число выходных нейронов – 1. Из всех построенных нейронных сетей выбиралась модель с наилучшим качеством работы. Для построения нейронной сети все 450 изображений были разбиты на 3 выборки: обучающая (314 изображений), тестовая (68 изображений), контрольная (68 изображений). Обучающая выборка использовалась для обучения нейронной сети, тестовая выборка – для контроля процесса обучения и предотвращения возможного переобучения нейронной сети, контрольная – для расчета параметров, характеризующих качество работы нейронной сети на изображениях, не участвовавших в обучении.

Анализ времени выполнения алгоритма осуществлялся на персональном компьютере со следующими характеристиками: процессор *Intel® Core™ i5-3330S 2,70 GHz*, оперативная память 4,00 ГБ, 32-разрядная операционная система *Microsoft Windows 7* Корпоративная *Service Pack 1*.

Результаты и их обсуждение. Задача сегментации изображения сводилась к подбору минимальных и максимальных границ параметров *H, S* и *V*, внутри которых пиксели относились к кислотоустойчивым микобактериям, а за их пределами – к другим объектам на изображении. Большинство данных границ установлены экспериментально путем ручного подбора. Так, верхняя граница H равна 360, верхняя граница *S* – 70, нижняя граница *V* – 70, верхняя граница *V* – 100. Однако, нижние границы *H* и *S* не удалось установить экспериментально. Для каждого изображения данные параметры могут быть подобраны индивидуально, но такой подход не позволяет отказаться от включения в процесс сегментации изображения человека. Для исключения роли человека нами была использована искусственная многослойная нейронная сеть. В качестве входов нейронной сети рассматривался 191 параметр, который был получен на каждом изображении. В качестве выходов нейронной сети использовались вручную подобранные на каждом изображении параметры нижней границы *H* и *S*, при использовании которых на изображении оставались только кислотоустойчивые микобактерии или объекты, по визуальным характеристикам похожие на них. Следовательно, производилось построение двух нейронных сетей. Первая для подбора на основе 191 параметра нижней границы *H*, вторая – нижней границы *S*.

После 12 итераций обучения и удаления из перечня входных параметров всех параметров, имеющих низкую важность, а также подбора наиболее оптимальной топологии была получена следующая нейронная сеть: число нейронов входного слоя – 14, скрытого слоя – 14, выходного слоя – 1. В качестве входных параметров данной нейронной сети использованы такие показатели изображений, как среднее значение *H*, число пикселей, входящих в интервалы[210-220) и [230-240) гистограммы значений *B*, [170-180) – гистограммы значений *G*, [20-30), [190-200), [200-210) и [210-220) – гистограммы значений *H*, [0-10), [20-30) и [30-40) – гистограммы значений *S*, [180-190) и [210-220) – гистограммы значений *Y* и минимальное значение *S*. В качестве функции активации нейронов скрытого слоя использован гиперболический тангенс:

$$f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (5)$$

где *f(x)* – значение выходного сигнала нейрона, *e* – число Эйлера, *x* – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

В качестве функции активации нейрона выходного слоя использована экспоненциальная функция:

$$f(x) = e^x, \quad (6)$$

где *f(x)* – значение выходного сигнала нейрона, *e* – число Эйлера, *x* – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

Показатели качества работы нейронной сети подбора нижней границы*H* представлены в табл. 2.

Как показывают результаты, представленные в табл. 2, наименьшая точность (97,5%) и наибольшие, как относительная ошибка (2,5%), так и средняя абсолютная ошибка (2,27 единиц), были получены на контрольной выборке. На рис. 1 представлены гистограммы абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ H от подобранных нижних границ H

нейронной сетью. Из приведенных на рис. 1 гистограмм следует, что большинство (более 90%) отклонений на обучающей выборке входит в интервал (-3, 2], на тестовой – [-3, 2], на контрольной – [-4, 5]. Данные отклонения являются незначительными в сравнении с возможным диапазоном значений параметра H (от 0 до 360).

Таблица 2

Показатели качества работы нейронной сети для подбора нижней границы *H*

Выборка	Точность, %	Относительная ошибка, %	Средняя абсолютная ошибка, ед.
Обучающая	97,9	2,1	1,87
Тестовая	98,5	1,5	1,51
Контрольная	97,5	2,5	2,27

Приведенные выше результаты показывают достаточное качество работы нейронной сети для автоматизации подбора нижней границы *H* и сегментации микроскопических изображений препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

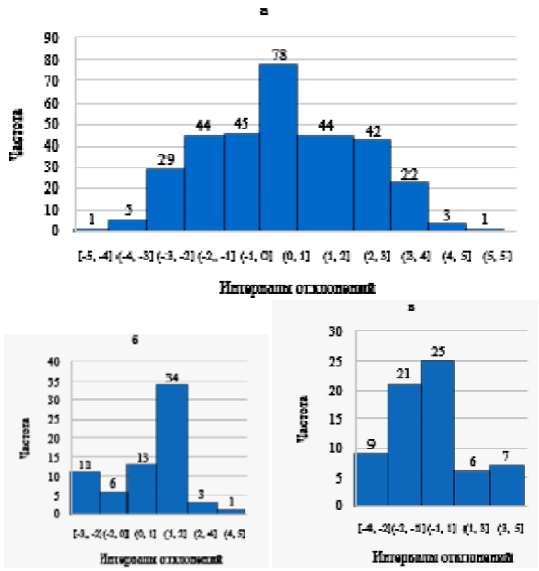


Рис. 1. Гистограммы абсолютных отклонений вручную подобранных границ *H* от подобранных границ *H* нейронной сетью (а – на обучающей выборке, б – на тестовой, в – на контрольной)

На следующем этапе осуществлялось построение нейронной сети для подбора нижней границы *S*. После 24 итераций обучения и удаления из перечня входных параметров всех параметров, имеющих низкую важность, а также подбора наиболее оптимальной топологии была получена следующая нейронная сеть: число нейронов входного слоя – 8, скрытого слоя – 7, выходного слоя – 1. В качестве входных параметров использованы такие параметры изображений, как подобранная с использованием описанной выше нейронной сети нижняя граница *H*, среднее значение *H*, среднее значение *G*, максимальное значение *R*, число пикселей, входящих в интервал [240-250) гистограммы значений *R*, [110-120) и [170-180) – гистограммы значений *H* и [70-80) – гистограммы значений *V*. В качестве функции активации нейронов скрытого слоя также, как и при построении первой нейронной сети, использован гиперболический тангенс (5). В качестве функции активации нейрона выходного слоя использована синусоидная функция:

$$F(x)=\sin(x), \qquad (7)$$

где $f(x)$ – значение выходного сигнала нейрона, x – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

Показатели качества работы нейронной сети подбора нижней границы *S* представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели качества работы нейронной сети для подбора нижней границы *S*

Выборка	Точность, %	Относительная ошибка, %	Средняя абсолютная ошибка, ед.
Обучающая	89,4	10,6	0,63
Тестовая	90,8	9,2	0,45
Контрольная	90,1	9,9	0,57

Как показывают результаты, представленные в табл. 3, наименьшая точность (89,4%) и наибольшие как относительная ошибка (10,6%), так и средняя абсолютная ошибка (0,63 единиц) были получены на обучающей выборке. Так как данные показатели на тестовой и контрольной выборках существенно не отличаются от показателей на обучающей выборке, то это объясняется существенно большим объемом обучающей, чем тестовой и контрольной выборок. На рис. 2 представлены гистограммы абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ *S* от подобранных нижних границ *S* нейронной сетью.

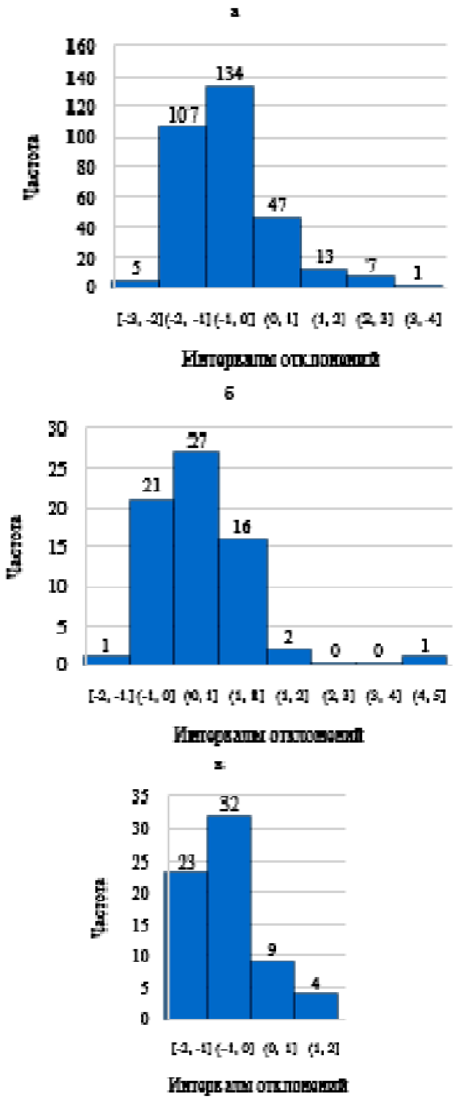


Рис. 2. Гистограммы абсолютных отклонений вручную подобранных границ *S*от подобранных границ *S* нейронной сетью (а – на обучающей выборке, б – на тестовой, в – на контрольной)

Из приведенных на рис. 2 гистограмм следует, что большинство (более 90%) отклонений на обучающей выборке входит в интервал (-2, 1], на тестовой – (-1, 1], на контрольной – [-2, 1]. Данные отклонения являются незначительными в сравнении с возможным диапазоном значений параметра *S* (от 0 до 100). Приведенные результаты показывают достаточное качество работы нейронной сети для автоматизации подбора нижней границы *S*и сегментации микроскопических изображений препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Таким образом, алгоритм предобработки изображения заключается в расчете на каждом изображении параметров необходимых для работы нейронных сетей для подбора нижних границ *H* и *S*.Анализ времени выполнения расчетов данных показателей на 450 изображениях с разрешением 572×422 пикселя показал, что среднее время, затрачиваемое на данные расчеты на одном изображении, составляет 9,532 секунды. Следующим этапом является подбор нижних границ *H* и *S*. В связи с тем, что для подбора нижней границы *S*необходимо осуществить подбор нижней границы *H,* так как данный показатель является входным параметром для нейронной сети для подбора нижней границы *S,* работа нейронных сетей производится последовательно. Среднее время, затрачиваемое на последовательную работу нейронных сетей, составляет 0,006 секунды. После подбора нижних границ *H* и *S* с помощью построенных нейронных сетей, а также с использованием граничных значений *H*, *S* и *V* подобранных экспериментально осуществляется непосредственно сегментация изображения. Среднее время, затрачиваемое на сегментацию изображения, составляет 9,266 секунды. Таким образом, общий алгоритм сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена можно представить схемой, приведенной на рис. 3.

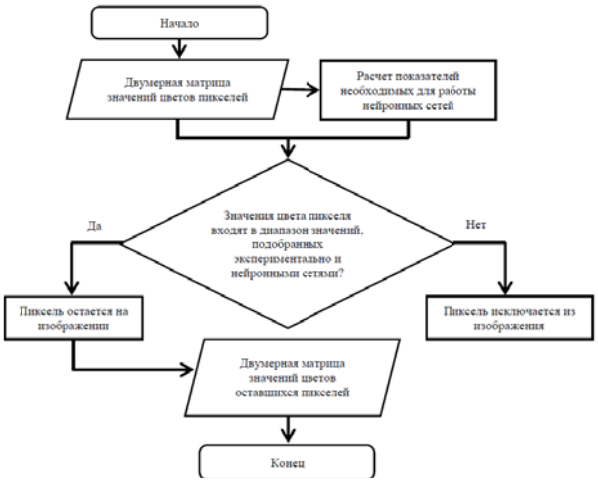


Рис. 3. Общая схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Рассмотрим использование разработанного алгоритма на примере одного микроскопического цифрового изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена (рис. 4а). На этапе предобработки изображения были получены показатели, представленные в табл. 4.

Таблица 4

Показатели, полученные на этапе предобработки изображения

Показатели	Значение показателей
Среднее значение *H*	218,4
Число пикселей, входящих в интервал[210-220) гистограммы значений *B*	17732
Число пикселей, входящих в интервал[230-240) гистограммы значений*B*	156088
Число пикселей, входящих в интервал[170-180) гистограммы значений *G*	24078
Число пикселей, входящих в интервал[20-30) гистограммы значений *H*	0
Число пикселей, входящих в интервал[190-200) гистограммы значений *H*	194
Число пикселей, входящих в интервал[200-210) гистограммы значений *H*	34097
Число пикселей, входящих в интервал[210-220) гистограммы значений *H*	127291
Число пикселей, входящих в интервал[0-10) гистограммы значений *S*	5503
Число пикселей, входящих в интервал[20-30) гистограммы значений *S*	38166
Число пикселей, входящих в интервал[30-40) гистограммы значений*S*	40917
Число пикселей, входящих в интервал[180-190) гистограммы значений *Y*	25460
Число пикселей, входящих в интервал[210-220) гистограммы значений *Y*	24542
Минимальное значение *S*	2,3
Среднее значение *G*	176,2
Максимальное значение *R*	229
Число пикселей, входящих в интервал[240-250) гистограммы значений *R*	0
Число пикселей, входящих в интервал[110-120) гистограммы значений *H*	0
Число пикселей, входящих в интервал[170-180) гистограммы значений *H*	14
Число пикселей, входящих в интервал[70-80) гистограммы значений *V*	68892

На основе полученных значений с использованием построенных нейронных сетей были получены следующие значения: нижняя граница *H* – 229, нижняя граница *S*– 23. Таким образом, были получены граничные значения параметров *H, S* и *V*, используя которые можно провести сегментацию первоначального изображения на объекты, которые могут при последующем анализе оказаться кислотоустойчивыми микобактериями (эти объекты остаются на изображении) и на объекты, которые не являются кислотоустойчивыми микобактериями (данные объекты исключаются из изображения). Сегментированное изображение представлено на рис. 4б.

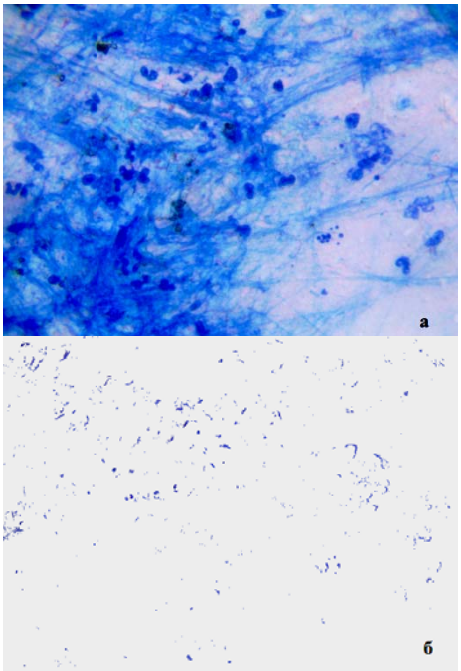


Рис. 4. Пример микроскопического цифрового изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена при увеличении 10х60 (а – первоначальное изображение, б – сегментированное изображение)

Выводы. Таким образом, с использованием математического аппарата искусственных нейронных сетей разработан алгоритм предобработки и сегментации микроскопических цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Данный алгоритм может быть использован для распознавания объектов – кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов – в автоматизированных системах бактериоскопической диагностики туберкулеза, а внедрение его в клиническую практику, несомненно повысит качество микробиологической диагностики туберкулеза.

Финансирование. *Проект поддержан программой «УМНИК» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.*

Литература

1. Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В. Эффективность выявления больных туберкулезом с бактериовы-

References

Eremeeva NI, Vakhrusheva DV. Effektivnost' vyyavleniya bol'nykh tuberkulezom s bakteriovydeleniem v

делением в клинико-диагностических лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи Урала в 2010-2012 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2015. №7. С. 40–42.

kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh uchrezhdeniy pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi Urala v 2010¬-2012 gg. [Efficiency of detection of tuberculosis patients with bacterial excretion in clinical diagnostic laboratories of primary health care facilities in the Urals in 2010- 2012]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015;7:40-2. Russian.

2. Косых Н.Э., Смагин С.И., Гостюшкин В.В., Савин С.З., Литвинов К.А. Система автоматизированного компьютерного анализа медицинских изображений // Информационные технологии и вычислительные системы. 2011. №3. С. 51–56.

Kosykh NE, Smagin SI, Gostyushkin VV, Savin SZ, Litvinov KA. Sistema avtomatizirovannogo komp'yuternogo analiza meditsinskikh izobrazheniy [The system of automated computer analysis of medical images]. Informatsionnye tekhnologii i vychislitel'nye sistemy. 2011;3:51-6. Russian.

3. Мезенцева Н.И., Евгущенко Г.В., Пузанов В.А., Попов С.А., Фрейман Г.Е. Оценка качества диагностики туберкулеза методами микроскопии в РФ за 2011-2014 гг. по результатам ФСВОК // Туберкулез и болезни легких. 2015. №6. С. 96–97.

Mezentseva NI, Evgushchenko GV, Puzanov VA, Popov SA, Freyman GE. Otsenka kachestva diagnostiki tuberkuleza metodami mikroskopii v RF za 2011-2014 gg. po rezul'tatam FSVOK [Assessment of the quality of tuberculosis diagnosis using microscopy in the Russian Federation for 2011-2014. based on the results of FSVOK]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015;6:96-7. Russian.

4. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Аксютина Л.П. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2013. № 22. С. 92–97.

Mordyk AV, Puzyreva LV, Aksyutina LP. Sovremennye mezhdunarodnye i natsional'nye kontseptsii bor'by s tuberkulezom [Modern international and national concepts of tuberculosis control]. Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. 2013;22:92-7. Russian.

5. Порев В.Н. Компьютерная графика. СПб.: БХВ-Петербург, 2002. 432 с.

Porev VN. Komp'yuternaya grafika [Computer graphics]. SPb.: BKhV-Peterburg; 2002. Russian.

6. Сойфер В.А. Компьютерная обработка изображений. Часть 2. Методы и алгоритмы // Соросовский образовательный журнал. 1996. №3. С. 110–121.

Soyfer VA. Komp'yuternaya obrabotka izobrazheniy. Chast' 2. Metody i algoritmy [Computer image processing. Part 2. Methods and algorithms]. Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal. 1996;3:110-21. Russian.

7. Филимонова Е.С., Тарасенко С.Л., Дыхно Ю.А., Хлебникова Ф.Б. Оценка эффективности цитологической диагностики злокачественных новообразований легких // Сибирское медицинское обозрение. 2014. №3. С. 65–69.

Filimonova ES, Tarasenko SL, Dykhno YuA, Khlebnikova FB. Otsenka effektivnosti tsitologicheskoy diagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy legkikh [Evaluation of the effectiveness of cytological diagnosis of malignant neoplasms of the lungs]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2014;3:65-9. Russian.

8. Чередниченко А.Г., Ревякина О.В., Петренко Т.И. Состояние лабораторной службы по диагностике туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Туберкулез и болезни легких. 2014. №5. С.16–20.

Cherednichenko AG, Revyakina OV, Petrenko TI. Sostoyanie laboratornoy sluzhby po diagnostike tuberkuleza v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nykh okrugakh [The state of the laboratory service for the diagnosis of tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014;5:16-20. Russian.

9. Agoston M.K. Computer graphics and geometricmodeling: implementation and algorithms. London: Springer, 2005. 907 p.

Agoston MK. Computer graphics and geometricmodeling: implementation and algorithms. London: Springer; 2005.

10. Liu D., Wang S., Huang D., Deng G., Zeng F., Chen H. Medical image classification using spatial adjacent histogram based on adaptive local binary patterns // Computers in Biology and Medicine. 2016. Vol.72. P. 185–200.

Liu D, Wang S, Huang D, Deng G, Zeng F, Chen H. Medical image classification using spatial adjacent histogram based on adaptive local binary patterns. Computers in Biology and Medicine. 2016;72:185-200.

11. Xu Z., Bagci U., Mansoor A., Kramer-Marek G., Luna B., Kubler A., Dey B., Foster B., Papadakis G.Z., Camp J.V., Jonsson C.B., Bishai W.R., Jain S., Udupa J.K., Mollura D. J. Computer-aided pulmonary image analysis in small animal models // Medical Physics. 2015. Vol. 42, N7. P. 3896–3910.

Xu Z, Bagci U, Mansoor A, Kramer-Marek G, Luna B, Kubler A, Dey B, Foster B, Papadakis GZ, Camp JV, Jonsson CB, Bishai WR, Jain S, Udupa JK, Mollura DJ. Computer-aided pulmonary image analysis in small animal models. Medical Physics. 2015;42(7):3896-910.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 20–26
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 20–26

УДК: 796.01:612 DOI: 10.12737/article_59c49ca69df199.85201052

ПАРАДОКС ЕСЬКОВА-ФИЛАТОВОЙ В ОЦЕНКЕ ПАРАМЕТРОВ БИОСИСТЕМ

В.Г. ЯХНО[*], Д.В. БЕЛОЩЕНКО[**], А.Е. БАЖЕНОВА[**], Ю.В. БАШКАТОВА[**]

[*]*Институт прикладной физики РАН, ул. Ульянова, 46, Нижний Новгород, 603600, Россия*
[**]*БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия*

Аннотация. В работе анализировались многократные измерения параметров x_i гомеостаза организма человека на примере треморограмм у одного и того же испытуемого и у группы девушек в спокойном состоянии и после локального холодового воздействия. Показано, что стохастический подход, расчет статистических функций распределения *f(x)* получаемых подряд выборок треморограмм даже у одного испытуемого демонстрирует все-таки хаотическую динамику. Иными словами, 15 измерений треморограмм длительностью 5 секунд показывают невозможность совпадения *f(x)* при попарном сравнении (105 разных пар) этих выборок. Ставится под сомнение достоверность информации о состоянии функций организма человека, которую получают при обработке разовой выборки параметров x_i для любой регуляторной системы, как пример – нервно-мышечная система. Организм человека не объект современной стохастики и теории хаоса, для его описания требуются новые методы теории хаоса-самоорганизации.

Ключевые слова: тремор, локальное холодовое воздействие, адаптация, парадокс Еськова-Филатовой, эффект Еськова-Зинченко.

THE ESKOV-FILATOVA PARADOX TO THE ESTIMATION OF THE PARAMETERS OF BIOSYSTEMS

V.G. YAKHNO[*], D.V. BELOSHCHENKO[**], A.E. BAZHENOVA[**], YU.V. BASHKATOVA[**]

[*]*Institute of applied physics of the Russian Academy of Sciences, Ulyanov str.., 46, Nizhny Novgorod, 603600, Russia*
[**]*Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia*

Abstract. The multiple repetitions of the homeostasis parameters x_i of the human body as an example of tremorogramms from the same test subject in a state of rest have been analyzed in this article. It is shown that the stochastic approach, calculation of the statistical distribution functions *f (x)* of the received tremorogramms samples even in one subject demonstrates a chaotic dynamics. 15 recordings (5-seconds each) of tremorogramms show the impossibility of coincidence of *f(x)* at pairwise comparison (105 pairs) of these samples. The accuracy of the information on the functional systems of the body that we receive when processing a single sample of the parameters x_i of any functional system of the body is being questioned, as an example – neuromuscular system. The human body is not an object of modern stochastics and chaos theory. To describe it requires new methods of chaos theory, self-organization.

Key words: tremor, local cold perturbation, adaptation, the Eskov-Filatova paradox, the Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Проблема изучения влияния особых климатоэкологических факторов северных территорий на формирование адаптационных возможностей организма и здоровье человека в целом является весьма актуальной уже несколько последних десятилетий для жителей Югры. Население северных территорий *Российской Федерации* (РФ) вынуждены, прежде всего, адаптироваться к холоду, особенно в холодный период года, когда организм жителей Севера находится в состоянии экологического напряжения. Это связано с необходимостью поддерживать биохимический и температурный гомеостаз на должном уровне. В связи с этим, изменения, возникающие в различных системах организма, так или иначе, сказываются на параметры двигательной системы, которая, обеспечивает всю жизнедеятельность организма человека как единого целого [1-5,7-9].

Цель работы – исследование динамики изменения параметров *нервно-мышечной системы* (НМС) у 1-го испытуемого и группы девушек на примере *тремограмм* (ТМГ) до и после локального холодового воздействия. Этот фактор представляет особый научно-практический интерес для оценки механизмов адаптации и для понимания принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа, *complexity* в особых условиях Севера РФ [10-15].

Объекты и методы исследования. В настоящих исследованиях объектом для наблюдения являлись испытуемые – молодые девушки в возрасте 22-х лет, которые проживают на Севере РФ более 20 лет. В режиме многократных повторений по стандартной методике производилась регистрация тремора: сидя в комфортном положении испытуемым необходимо было удерживать указательный палец кисти верхней правой конечности в статическом положении над токовихревым датчиком на определенном расстоянии. Показатели снимались в течение 5 сек. по 15 раз в спокойном состоянии (без какого либо воздействия) и после гипотермического (локального холодового) воздействия (верхняя конечность (правая кисть руки) испытуемого помещалась в емкость с талой водой при $t \approx +3C^0$ и находилась там, в течение 1 минуты, после чего снимались показатели). Всего было исследовано 15 человек, на предмет состояния их НМС в условиях гипотермии [8,17-20].

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) [18-20,22-24]. 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 $x=x(t)$ [18-20,22-24].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «*Statistica 10*». Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона и Ньюмена-Кейлса). Были составлены матрицы парных сравнений выборок параметров ТМГ для группы 15-ти девушек как до, так и после гипотермического воздействия. Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок k, получаемых параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у группы испытуемых Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft EXCEL* [2-5].

Результаты и их обсуждение. Изначально для группы испытуемых был выполнен сравнительный статистический анализ динамики параметров ТМГ (для 15-ти серий повторов выборок координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента (225 выборок)) в спокойном состоянии (в неизменном гомеостазе) с более чем 500 точек ТМГ в каждой выборке из всех 15-ти выборок (всего значений $x_i(t)$ в серии 7500 ТМГ). Далее производился их анализ с помощью различных методов. В частности были получены матрицы парных сравнений выборок до и после локального холодового воздействия (табл. 1-4), которые демонстрируют число пар совпадений (k) как у одного испытуемого, так и у группы девушек [8,10].

При использовании непараметрического критерия Вилкоксона были получены многочисленные таблицы, в которых представлены результаты сравнения значений параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ для 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии. В качестве примера представлены результаты обработки данных значений ТМГ испытуемой (БДВ) в спокойном состоянии (без какого либо воздействия) в виде матрицы (15×15) для одной (из всех 15-ти) серии (табл. 1). Эти повторы измерений ТМГ производили для проверки эффекта Еськова-Зинченко (в физиологии) относительно состояния НМС, как базовой *функцио-*

нальной системы организма (ФСО) [7,22].

Таблица 1

Уровни значимости для попарных сравнений 15-ти выборок параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у испытуемой БДВ до локального холодового воздействия при повторных экспериментах (k_1=3), 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		0.00	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
2	0.00		0.00	0.00	0.00	***0.13***	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	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	***0.13***	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	***0.19***	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	0.01	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	***0.19***	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		***0.09***
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	***0.09***	

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

Таблица 2

Результаты попарного сравнения выборок параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм и их средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) у 15-ти девушек до локального холодового воздействия с помощью непараметрического критерия Ньюмена-Кейлса (K_2=11)

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
3	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	**1,00**		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	**0,07**	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,03
6	**0,42**	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	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	**0,24**	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	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	0,24	0,00
11	0,00	0,00	**1,00**	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,01	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	**0,24**	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
***P*>0,05**	**3**	**2**	**2**	**1**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
														∑	11

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

Результаты попарного сравнения выборок ТМГ (225 пар, из которых независимых пар было всего 105 (диагональные элементы исключались, а оставшиеся 210 пар делились пополам из-за симметрии этой матрицы по диагонали)) на примере испытуемой БДВ (с помощью непараметрического критерия Вилкоксона) показали, что число *k* пар выборок параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ, которые следует отнести к одной генеральной совокупности, мало (k_1=3). Характерно, что все статистические функции распределения *f(x)* выборок ТМГ показывают общую неустойчивость (для подряд регистрируемых повторений). Имеется (в табл. 1) только один поддиагональный элемент ($p_{7\text{-}11}$=0,19, т.е. *ks*=1), с *p*>0,05. Это означает крайне низкую долю стохастики в работе НМС вообще (общий процент стохастики около 3%, остальные выборки все разные), а у конкретного человека (при повторных измерениях) можно получить только один раз $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ из 105 разных пар сравнения [8,10].

В табл. 2 представлена вторая матрица (15×15), которая составлена при сравнении 15-ти выборок параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ уже для 15-ти испытуемых (разных девушек) до локального холодового воздействия с помощью непараметрического критерия Ньюмена-Кейлса. Очевидно, что число пар совпадений выборок k_2=11 (при *ks*=1), что существенно отличается от предыдущей табл. 1, где k_1=3. Это демонстрирует необычный статистический результат для систем регуляции ТМГ у всех людей, если они физиологически (статистически) различаются менее значимо (k_2=11), чем один человек в режиме 15-ти повторов регистрации ТМГ [8,10,18-20,22-24].

В этом случае мы можем говорить об исходном (подобном) гомеостазе одного человека или группы людей. Получается, что разные лю-

ди стохастически даже более близки, чем один человек (для самого себя). Такой результат ставит под угрозу вообще любые стохастические измерения и модели, если между каждым человеком больше общности, чем для одного человека (в одном гомеостазе) при повторных измерениях. Этот результат мы обозначаем сейчас как парадокс Еськова-Филатовой в экологии человека (да и во всей физиологии и медицине). Подчеркнем, что такие случаи не единичны, они часто встречаются в оценке *кардиоинтервалов* (КИ), *теппинграмм* (ТПГ), *электромиограмм* (ЭМГ) и *электроэнцефалограмм* (ЭЭГ) [2-5,7-9].

Таблица 3

Уровни значимости для попарных сравнений 15-ти выборок параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у испытуемой БДВ после локального холодового воздействия при повторных экспериментах (k_3=1), 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		0.00	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
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	***0.71***	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	***0.71***	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	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	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)

В ходе исследований и статистической обработки данных также были получены матрицы парных сравнений выборок после локального холодового воздействия (табл. 3). В качестве примера представлены результаты обработки (характерные матрицы) данных значений параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ испытуемой (БДВ) в виде матрицы (15×15) для одной (из всех 15-ти) серии (табл. 3). В этом случае число *ks* с *p*>0,05 на поддиагональных элементах уменьшилось до 0, также как и общее число *k* до k_3=1. У группы девушек из 15 человек наблюдается аналогичная ситуация, общее число *k* снизилось всего лишь до k_4=8, ачисло *ks* с *p*>0,05 на поддиагональных элементах до 1-го, что свидетельствует об адаптации организма к воздействию холодом [8,10].

Заключение. Отсутствие статистической устойчивости в динамике поведения сложных гомеостатических систем (на примере ТМГ) показывает: для двух любых (соседних) *j*-й и *j+1*-й выборок параметров x_i, (их статистических функций распределения $f_j(x_i)$ и $f_{j+1}(x_i)$), почти всегда демонстрируют $f_j(x_i)\neq f_{j+1}(x_i)$ (вероятность равенства *p*<0.03). Тремор является характерным примером хаотической динамики поведения параметров НМС, как сложной биосистемы – *complexity*. Параметры ТМГ ($x_1(t)$, $x_2(t)=dx_1/dt$, и $x_3(t)=dx_2/dt$) 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 (одномоментный) характер изменения (хаотического). Это представляет эффект Еськова-Зинченко в аспекте изучения ТМГ [2-5,7-9,11,16-22].

Расчет матриц парных сравнений 15-ти выборок для одного человека показал, что из 105 пар независимых выборок можно получить не более 3-1% пар совпадений выборок. Остальные 97-99% пар сравнения выборок ТМГ 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 ТМГ, которые получаются подряд у одного и того же человека или группы людей, находящихся как в неизменном гомеостазе, так и после локального холодового воздействия. Возникает парадокс Еськова-Филатовой, когда группа испытуемых статистически более однородна (k_2=11), чем каждый испытуемый отдельно (в режиме 15-ти повторений регистрации ТМГ). Данные методы исследования функциональных систем организма человека на Севере (построение матриц (15×15)) могут быть использованы для оценки влияния холода на индивидуальный функциональный резерв человека. Изучение состояния механизмов регуляции, определение степени напряжения регу-

ляторных систем имеют большое значение для оценки особенностей адаптации организма человека, проживающего на территории ХМАО – Югры [6,8,10].

Литература

1. Ануфриев А.С., Еськов В.М., Назин А.Г., Полухин В., Третьяков С.А., Хадарцева К.А. Медико-биологическая трактовка понятия стационарных режимов биологических динамических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 29–32.
2. Баженова А.Е., Повторейко В.В., Басова К.А., Картополенко Р.О. Эффект Еськова-Зинченко в описании хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 50–56.

3. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрина Е.С., Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.

4. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.

5. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.

6. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 25–28.

7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.

8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.

9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74.

10. Козупица Г.С., Белощенко Д.В., Алиев А.А., Пахомов А.А. Сезонная динамика параметров

References

Anufriev AS, Es'kov VM, Nazin AG, Polukhin V, Tret'yakov SA, Khadartseva KA. Mediko-biologicheskaya traktovka ponyatiya statsionarnnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh sistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):29-32. Russian.

Bazhenova AE, Povtoreyko VV, Basova KA, Kartopolenko RO. Effekt Es'kova-Zinchenko v opisanii khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy [The effect of Eskova-Zinchenko in the description of the chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:50-6. Russian.
Beloshchenko DV, Yakunin VE, Potetyurina ES, Korolev YuYu. Otsenka parametrov elektromiogramm u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electromyograms in women with different static forces in the repetition mode]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):26-1. Russian.
Galkin VA, Popov YuM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeostaticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.
Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.
Es'kov VM, Adaykin VI, Dobrynin YuV, Polukhin VV, Khadartseva KA. Naskol'ko ekonomicheski effektivno vnedrenie metodov teorii khaosa i sinergetiki v zdravookhranenie [How economical effective is the realization of methods of chaos theory and synergetics?]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(1):25-8. Russian.
Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisanii khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Yakunin VE. Konets opredelennosti v estestvoznanii: khaos i samoorganizatsiya complexity [End of certainty in natural science: chaos and self-organization complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. Russian.
Kozupitsa GS, Beloshchenko DV, Aliev AA, Pakhomov AA. Sezonnaya dinamika parametrov nervno-

нервно-мышечной системы женщин в условиях локального холодового воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 36–41.

11. Попов Ю.М., Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е. Хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 32–35.

12. Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Метеочувствительность и метеопатия: современные хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 19–25.

13. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В. Биофизика сложных систем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 9–17.

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

15. Широков В.А., Томчук А.Г., Роговский Д.А. Стохастический и хаотический анализ вертебро-неврологических показателей пациентов при остеохондрозе позвоночника в условиях севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 34–38.

16. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, No.1. P. 92–94.

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

18. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No.1. P. 14–23.

19. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No.1. P. 143–150.

myshechnoy sistemy zhenshchin v usloviyakh lokal'nogo kholodovogo vozdeystviya [Seasonal dynamics of the parameters of the neuromuscular system of women under conditions of local cold exposure]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:36-41. Russian.

Popov YuM, Rusak SN, Bikmukhametova LM, Filatova OE. Khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Chaotic methods for estimating weather dynamics on the example of KhMAO-Ugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:32-5. Russian.

Rusak SN, Bikmukhametova LM, Filatova OE, Popov YuM. Meteochuvstitel'nost' i meteopatiya: sovremennye khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Meteosensitivity and meteopathy: modern chaotic methods for estimating weather dynamics on the example of KhMAO-Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:19-25. Russian.

Filatova OE, Khadartseva KA, Filatova DYu, Zhivaeva NV. Biofizika slozhnykh sistem – complexity [Biophysics of the complex systems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):9-17. Russian.

Filatova OE, Khadartseva KA, Sokolova AA, 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.

Shirokov VA, Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebronevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebroneurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in conditions of the north]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):34-8. Russian.

Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.

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

Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

20. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, No.3. P. 309–317.

21. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. P. 1–6.

22. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. No.3. P. 38–42.

23. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

24. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. No.1. P. 1–5.

Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques; 2012. Russian.

Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.

Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 27–32

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 27–32

УДК: 611.1 DOI: 10.12737/article_59c49d41bff597.03881569

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ШКОЛЬНИКОВ СЕВЕРА РФ

О.Н. БОДИН[*], О.Л. НИФОНТОВА[**], Ю.В. КАРБАИНОВА[**], К.С. КОНЬКОВА[**], Н.В. ЖИВАЕВА[**]

[*]Пензинский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Россия
[**]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Проведенное исследование позволило сделать вывод, что адаптивные реакции организма представителей уроженцев северного региона и коренного населения протекают с различным напряжением систем регуляции. Достоверных различий по показателям среднего артериального давления и сердечного индекса не наблюдалось. Нормальные значения некоторых показателей гемодинамики и общего анализа крови отражают оптимальную адаптацию иммунной системы организма представителей уроженцев северного региона и коренного населения к специфическим природно-климатическим условиям Севера. Повышенное значение абсолютное содержание эритроцитов и гемоглобина в крови в группе представителей уроженцев северного региона,возможно, носит приспособительный характер к североспецифическим условиям проживания в виде длительного периода низких температур и минимальной продолжительности светового дня. Анализ параметров квазиаттракторов показал существенные различия между группами сравнения, что отсутствует в рамках традиционного стохастического подхода. Целесообразно использовать методы теории хаоса самоорганизации в анализе параметров сердечно-сосудистой системы школьников Севера РФ.

Ключевые слова: гемодинамика, общий анализ крови, сердечно-сосудистая система, многомерное фазовое пространство.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INDICATORS OF THE FUNCTIONAL SYSTEM OF THE ORGANISM OF SCHOOLBOYS OF THE NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

O.N. BODIN[*], O.L. NIFONTOVA[**], YU.V. KARBAINOVA[**], K.S. KONKOVA[**], N.V. ZHIVAEVA[**]

[*]Penza State University, Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia
[**]Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. The study finds that adaptive reactions occur with different stress level of regulation systems of population born in the North and indigenous population of the North. There were no significant differences in indices of mean arterial pressure and cardiac index. Normal values of some indices of hemodynamics and blood tests reflect an optimal adaptation of immune system of indigenous population of the North and population born in the North to specific climatic conditions of the North. The increased value of red blood cells level and hemoglobin level in population born in the North probably represent adaption process to northern associated living conditions – long period of low temperatures and minimal day light duration. Analysis of the parameters of quasi-attractors revealed the significant differences between the comparison groups which is absent in the framework of the traditional stochastic approach. It is advisable to use methods of the theory of chaos of self-organization in the analysis of parameters of the cardiovascular system of schoolchildren in the North of Russia.

Key words: hemodynamics, complete blood count, cardio-vascular system, multi-dimensional phase space.

Введение. Социально-экономические преобразования, охватившие районы Тюменского Севера, сопровождаются интенсивными миграционными потоками населения. Вновь складывающиеся сообщества людей в необычных для них условиях окружающей среды подвергаются влиянию чрезвычайно неблагоприятных природно-климатических факторов [8,10,12,16]. В этой связи возникает острая необходимость в разработке медико-

биологических программ жизнеобеспечения населения в новых условиях существования. Как следствие, появляется особый интерес к коренному населению данного экологического района, которое может служить «модельной» популяцией для исследования механизмов взаимодействия организма человека с экстремальной средой обитания [1,9,11,14-16].

Специфика приспособления коренного населения формировалась в течение многих поколений и представляет собой адаптивный оптимум, который является адекватным для данной среды обитания. По сходству морфофункциональных характеристик ряд авторов выделяют регионы-аналоги, условия которых формируют в адаптивном комплексе человека определенные черты приспособления [12,16]. Адаптация к гипоксии, низким температурам, внутрисуточным перепадам температуры и атмосферного давления характерна как для арктического адаптивного типа, так и высокогорного адаптивного типа. В работах В. М. Еськова с соавторами неоднократно отмечалось, что специфические экологические факторы Севера приводят к недостаточному снабжению тканей и органов кислородом, развитию гипоксии, в результате чего в тканях наблюдается повышенная проницаемость кровеносных сосудов. Однако этот компенсаторно-приспособительный механизм недостаточен для адекватного усвоения кислорода организмом [3,6,18-25].

Изучение закономерностей и физиологических механизмов адаптации аборигенов имеет большое значение для сохранения и развития здоровья не только малочисленных народностей, но и переселенцев, так как коренное население представляет собой тот адаптивный эталон, который наиболее адекватен среде его обитания [9,12,14-16].

В этой связи особый интерес представляет сравнение параметров функций организма пришлого населения и коренного населения как некоторого эталона организма человека, адаптированного к экологическим условиям *Ханты-Мансийского автономного округа – Югры* (ХМАО – Югра). Более эффективно данная проблема может быть рассмотрена в аспекте теории хаоса и самоорганизации [4,5,7,13,18-25].

Цель исследования – оценка состояния показателей общего анализа крови школьников методом многомерных фазовых пространств состояний.

Объекты и методы исследования. В ходе исследования изучены параметры *функциональных систем организма* (ФСО) представителей арктического и высокогорного адаптивных типов с использованием авторских программ, представляющих методы идентификации объемов квазиаттракторов движения *вектора состояния организма человека* (ВСОЧ) в *фазовом пространстве состояний* (ФПС) для разных кластеров испытуемых. В исследовании приняли участие 113 юношей и девушек в возрасте 11-14 лет. Представители, относящихся к коренному населению ХМАО – Югра – народности ханты составили 53 человека. Группу представителей уроженцев северного региона составили 60 человек. Все испытуемые на момент обследования были относительно здоровы и находились в хорошей физической форме, не имели жалоб на самочувствие и дали информационное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета *«Statistica 10»*. Анализ соответствия вида распределения полученных данных закону нормального распределения производился на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования в зависимости от распределения производились методами параметрической и непараметрической статистики (критерий Стьюдента, Вилкоксона).

Исследование параметров движения вектора состояния организма представителей уроженцев северного региона и коренного населения в ФПС производилось методами теории хаоса-самоорганизации [2,3,6,15,17,18,20, 21], в рамках которой идентифицировались параметры квазиаттракторов (V_G – объем 3-мерного квазиаттрактора и Rx – показатели асимметрии между хаотическим и статистическим центрами квазиаттракторов) с использованием программного продукта «Идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве». Данный метод позволил определить путем сравнения параметров различных кластеров, представляющих биологические динамические системы. Данный метод позволил определить показатели общих объемов 3-мерных параллепипедов (V_{G1}, V_{G2}, V_{G3} (у.е.)), ограничивающих квазиаттрактор дви-

жения вектора состояния системы и расстояния между точками геометрического (хаотического) и статистического (стохастического) центров (R_{x1}, R_{x2}, R_{x3} (у.е.)) этих параллелепипедов.

Результаты и их обсуждение. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что параметры квазиаттракторов параметров антропометрии и показателей анализа крови представителей уроженцев северного региона и коренного населения не описываются законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики.

Таблица 1

Средние значения параметров антропометрии и показателей общего анализа крови представителей уроженцев северного региона и коренного населения, *Me*±*σ*

Показатели, у.е.	Девушки *n*=53		Юноши *n*=60	
	уроженцы северного	коренное населе-	уроженцы северного региона	коренное население
Рост, см.	148±	141±7,19	152±13,77	140±9,89
Вес, кг.	42,2±16,0	35±7,30*	49,35±15,3	34,25±7,2
ОГК	77±10,97	74±6,52	77±10,21*	72±5,11*
ЧСС,	88±17,10*	83±12,68	83±13,70	80±9,93*
Адср,	84±14,31	78±11,97	88±13,10	82±9,13
Серд.и, л/мин/м^2	4,19±0,42	3,82±0,82	3,89±0,43	4,12±0,43
***RBC*,**	4,56±0,42	4,4±0,32	4,96±0,43*	4,50±0,35
***HGB*, г/л.**	131±11,97	125±8,66	139±11,10	126±9,16
***HCT*, %**	37±0,42°	37	40±2,77*	38±2,75*

Примечания: * – значимость различий $p \leqslant 0{,}05$ между группами юношей и девушек уроженцев северного региона и коренного населения; ° – значимость различий $p \leqslant 0{,}05$ между группами юношей и девушек, относящихся к одному адаптивному типу; ЧСС – средний уровень функционирования системы кровообращения (уд/мин); АДср – показатель среднего артериального давления (мм.рт.ст.); Серд.и – показатель сердечного индекса –отношение сердечного выброса к площади общей поверхности тела (л/мин/м^2);RBC– абсолютное содержание эритроцитов в крови (*10^{12}/л.); *HGB* – концентрация гемоглобина в цельной крови (г/л.); *HCT* – гематокрит — соотношение объёма форменных элементов к плазме крови (%)

В ходе исследований и статистической обработки эмпирических данных были получены сводные количественные характеристики антропометрии, общего анализа крови и гемодинамики (табл. 1). Между представителями уроженцев северного региона и коренного населения в группе юношей выявлены статистически значимые отличия по показателям антропометрии и анализа крови. По гемодинамическим показателям: среднего артериального давления и сердечного индекса полностью отсутствуют статистически значимые различия, как нутрии группы, так и между группами представителями уроженцев северного региона и коренного населения.

В табл. 2 представлена динамика движения ВСОЧ в 3-мерном ФПС параметров общего анализа крови (*RBC, HGB* и *HCT*) двух групп испытуемых: 1 группа – девушки и юноши коренного населения (ханты); 2 группа – девушки и юноши уроженцы северного региона (рожденные на Севере).

Таблица 2

Параметры квазиаттракторов в трехмерном фазовом пространстве показателей общего анализа крови представителей уроженцев северного региона и коренного населения (ханты)

Параметры квазиаттракторов (у.е.)	Представители уроженцев северного региона		Представители коренного населения (ханты)	
	Девушки - 1	Юноши - 2	Девушки - 3	Юноши - 4
V_G	780,04	515	381,48	698,19
Rx	106,87	119,86	112,64	109,82

Анализ значений объемов квазиаттракторов (V_G) и коэффициентов асимметрии (*Rx*) в этих двух группах позволил установить тенденции их изменения. Было установлено, что V_G в 1-й группе (девушки) имел наибольший показатель относительно 3-й группы и 2-й группы (юноши). У юношей выявлена диаметрально противоположная тенденция: показатель V_G у юношей 4-й группы был наибольшим по сравнению со 2-й группой.

Подобная тенденция сохраняется и для коэффициентов асимметрии (*Rx*) в этих двух группах, а именно: в 4-й группе у юношей наибольшее значения *Rx* (698,19 у.е.), а у девушек он составил 106,87 у.е.

Анализ значений объемов квазиаттракторов (V_G) и коэффициентов асимметрии (*Rx*) в этих двух группах позволил установить тенденции их изменения. Наблюдается некоторое увеличение степени хаотичности в регулятор-

ных системах у девушек в острой стадии адаптации и увеличения напряжения в регуляции функциональных систем у девушек, рожденных на Севере. У юношей выявлена противоположная тенденция: организм юношей коренного населения (ханты) имеет выраженную тенденцию к увеличению степени хаотичности в поведении регуляторных систем [10,12,14].

Заключение. Используемый метод позволяет получить интегративные количественные результаты и выявить существенные различия адаптационных реакций у представителей различных адаптивных типов, а также обеспечивает выделение параметров порядка, динамика которых оказывает существенное влияние на характеристики квазиаттракторов вектора состояний организма человека [2,18,20,21].

Данный метод является наиболее чувствительным в выявлении количественных особенностей адаптивных реакций. Расчет параметров квазиаттракторов показывает индивидуальное различие по всем диагностическим параметрам, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость.

Литература

1. Ануфриев А.С., Еськов В.М., Назин А.Г., Полухин В., Третьяков С.А., Хадарцева К.А. Медико-биологическая трактовка понятия стационарных режимов биологических динамических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 29–32.

2. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.

3. Еськов В.В. Компартментно-кластерный подход в решении оптимизационных задач в теории эпидемии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 55–62.

4. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.

5. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 25–28.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.

7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардио-респираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36–44.

References

Anufriev AS, Es'kov VM, Nazin AG, Polukhin V, Tret'yakov SA, Khadartseva KA. Mediko-biologicheskaya traktovka ponyatiya statsionarnnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh sistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):29-32. Russian.

Galkin VA, Popov YuM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeostaticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.

Es'kov VV. Kompartmentno-klasternyy podkhod v reshenii optimizatsionnykh zadach v teorii epidemii [The cluster-cluster approach in solving optimization problems in the theory of the epidemic]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:55-62. Russian.

Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigm [Synergetic paradigm at flactal descreption of man and human]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.

Es'kov VM, Adaykin VI, Dobrynin YuV, Polukhin VV, Khadartseva KA. Naskol'ko ekonomicheski effektivno vnedrenie metodov teorii khaosa i sinergetiki v zdravookhranenie [How economical effective is the realization of methods of chaos theory and synergetics?]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(1):25-8. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choosing abstractions in the application of biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):158-67. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardio-respiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [The circadian rhythms of cardio-respiratory system and biological age of a person]. Terapevt. 2012;8:36-44. Russian.

8. Козупица Г.С., Белощенко Д.В., Алиев А.А., Пахомов А.А. Сезонная динамика параметров нервно-мышечной системы женщин в условиях локального холодового воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 36–41.

Kozupitsa GS, Beloshchenko DV, Aliev AA, Pakhomov AA. Sezonnaya dinamika parametrov nervno-myshechnoy sistemy zhenshchin v usloviyakh lokal'nogo kholodovogo vozdeystviya [Seasonal dynamics of the parameters of the neuromuscular system of women under conditions of local cold exposure]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:36-41. Russian.

9. Кошевой О.А. Анализ показателей вектора состояния организма больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращениядо и после реабилитации в раннем восстановительном периоде // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 18–23.

Koshevoy OA. Analiz pokazateley vektora sostoyaniya organizma bol'nykh s posledstviyami ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniyado i posle reabilitatsii v rannem vosstanovitel'nom periode [Analysis of the vector of the state of the organism of patients with consequences of acute cerebrovascular accident before and after rehabilitation in the early recovery period]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:18-23. Russian.

10. Мирошниченко И.В., Баженова А.Е., Белощенко Д.В., Потетюрина Е.С. Эффект Еськова-Зинченко в условиях локального холодового воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 13–17.

Koshevoy OA. Analiz pokazateley vektora sostoyaniya organizma bol'nykh s posledstviyami ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniyado i posle reabilitatsii v rannem vosstanovitel'nom periode [Analysis of the vector of the state of the organism of patients with consequences of acute cerebrovascular accident before and after rehabilitation in the early recovery period]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:18-23. Russian.

11. Мирошниченко И.В., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В., Алексенко Я.Ю., Камалтдинова К.Р. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий по параметрам кардио-респираторной системы школьников // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 26–32.

Miroshnichenko IV, Filatova DYu, Zhivaeva NV, Aleksenko YaYu, Kamaltdinova KR. Otsenka effektivnosti ozdorovitel'nykh meropriyatiy po parametram kardio-respiratornoy sistemy shkol'nikov [Evaluation of the effectiveness of health improvement measures according to the parameters of the cardio-respiratory system of schoolchildren]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:26-32. Russian.

12. Попов Ю.М., Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е. Хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 32–35.

Popov YuM, Rusak SN, Bikmukhametova LM, Filatova OE. Khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Chaotic methods for estimating weather dynamics on the example of KhMAO-Ugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:32-5. Russian.

13. Стародубов В.И., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Агарков Н.М., Зарубина Т.В., Кобринский Б.А., Козырев К.М., Пятин В.Ф., Хетагурова А.К., Громов М.С., Воронцова З.А., Филатова О.Е., Глотов В.А., Гонтарев С.Н., Добрынина И.Ю., Листопадова Н.А., Матвеев Н.В., Ведясова О.А., Куракова Н.Г., Руанет В.В., Логинов С.И., Добрынин Ю.В., Свешников А.В., Смородинов А.В., Терехов И.В., Яшин М.А., Кантаржи Е.П., Логачева В.В., Шаманский К.А. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.

Starodubov VI, Es'kov VM, Khadartsev AA, Yashin AA, Agarkov NM, Zarubina TV, Kobrinskiy BA, Kozyrev KM, Pyatin VF, Khetagurova AK, Gromov MS, Vorontsova ZA, Filatova OE, Glotov VA, Gontarev SN, Dobrynina IYu, Listopadova NA, Matveev NV, Vedyasova OA, Kurakova NG, Ruanet VV, Loginov SI, Dobrynin YuV, Sveshnikov AV, Smorodinov AV, Terekhov IV, Yashin MA, Kantarzhi EP, Logacheva VV, Shamanskiy KA. Sistemnye podkhody v biologii i meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii) [System approaches in biology and medicine (system analysis, management and information processing)]. Pod red. A.A. Khadartseva, V.M. Es'kova, A.A. Yashina, K.M. Kozyreva. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

14. Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Срыбник М.А., Глазова О.А. Сравнительный анализ хаотической динамики параметров кардио-респираторной системы детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 12–18.

Filatova DYu, El'man KA, Srybnik MA, Glazova OA. Sravnitel'nyy analiz khaoticheskoy dinamiki parametrov kardio-respiratornoy sistemy detsko-yunosheskogo naseleniya Yugry [Comparative analysis of the chaotic dynamics of the parameters of the car-

15. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.

16. Хадарцев А.А., Шакирова Л.С., Пахомов А.А., Полухин В.В., Синенко Д.В. Параметры сердечно-сосудистой системы школьников в условиях санаторного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 7–14.

17. Якунин В.Е., Белощенко Д.В., Афаневич К.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров электромиограмм в рамках теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 33–40.

18. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, No.1. P. 92–94.

19. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No.1. P. 14–23.

20. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No.1. P. 143–150.

21. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol.72, No.3. P. 309–317.

22. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. No.3. P. 38–42.

23. Filatova D.U., Veraksa A.N., Berestin D.K., Streltsova T.V. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure // Human Ecology. 2017. No 8. P. 15–20.

24. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

25. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. No.1. P. 1–5.

dio-respiratory system of the children and youth population of Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:12-8. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.

Khadartsev AA, Shakirova LS, Pakhomov AA, Polukhin VV, Sinenko DV. Parametry serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov v usloviyakh sanatornogo lecheniya [Parameters of the cardiovascular system of schoolboys under the conditions for the sanatorium treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):7-14. Russian.

Yakunin VE, Beloshchenko DV, Afanevich KA, Gorbunov DV. Otsenka parametrov elektromiogramm v ramkakh teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of parameters of electromyograms within the framework of the theory of chaos-self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:33-40. Russian.

Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.

Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian Northю Human Ecology. 2017;3:38-42.

Filatova DU, Veraksa AN, Berestin DK, Streltsova TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure. Human Ecology. 2017;8:15-20.

Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 33–39
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 33–39

УДК: 612.017.2 DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЭРГОДИЧНЫХ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В.В. ЕСЬКОВ

БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru

Аннотация. В рамках третьей парадигмы и теории хаоса самоорганизации биомедицина уходит в область особого математического аппарата особых гомеостатических систем. Для этих систем – *complexity* нет адекватных представлений в области современной теории познания, когда субъект становится объектом или даже сам себя познает. Поэтому в рамках традиционной науки мы не можем изучать такие уникальные, гомеостатические системы. Убеждения двух нобелевских лауреатов, которые существенно изменили наши представления о природе (*I.R. Prigogine*, *M. Gell-Mann*) в вопросах динамики поведения сложных систем (*complexity*) или эмерджентных систем, были ошибочными. В отношении биологических и медицинских систем, систем третьего типа, они ошибались, т.к. эти системы не являются объектами теории детерминированного хаоса, это особые уникальные системы и для них нет моделей в рамках функционального анализа. Точнее говоря, любая модель имеет временный, ретроспективный характер, т.к. в следующий интервал времени Δt динамика complexity будет уже другой (и будут другие спектральные характеристики, автокорреляционные функции *A(t)*, другие статистические функции *f(x)* и т.д.). Для *complexity* мы всегда, на коротких интервалах времени Δt, имеем неравномерные распределения, для которых их функции распределения *f(x)* демонстрируют непрерывный калейдоскоп разнообразия. Предлагаются матрицы парных сравнений выборок и расчеты квазиаттракторов для описания этих *complexity*.

Ключевые слова: гомеостаз, сложность, парадигма.

MATHEMATICAL MODELING OF NON-ERGODIC HOMEOSTATIC SYSTEMS

V.V. ESKOV

Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

Abstract. Within the framework of the third paradigm and chaos theory and self-organization the Biomedicine moves to special mathematical apparatus of special homeostatic systems. There are no adequate perceptions in contemporary theory of knowledge for these systems, i.e. *complexity* when the subject becomes the object or even learns about itself. Therefore, within the framework of traditional science, we cann't study such unique, homeostatic systems. Beliefs of two Nobel laureates were erroneous but they have significantly changed our understanding of nature (*I.R. Prigogine*, *M. Gell-Mann*) in problems of behavior dynamics of complex systems (complexity) or emergent systems. In relation to biological and medical systems – systems of the third type, they were wrong because these systems are not objects of deterministic chaos theory, these systems are very special and unique and there are no models in the field of functional analysis. More precisely, every model has a temporary and retrospective nature, because in next time interval Δt the dynamics of complexity will be different (and other spectral characteristics take place as well as autocorrelation *A(t)* and statistical functions *f(x)*, etc.). At short intervals of time Δt, in case of *complexity* we always receive a non-uniform distribution and distribution function *f(x)* shows a continuous diverse changes. The author propose the pairwise comparisons matrices for samples as well as calculations of the quasi-attractor for description of these complex systems.

Key words: homeostas, complexity, paradigm.

Введение. Сейчас представлено много статей и книг, в которых описывается хаотическая динамика биосистем, в частности изучается сравнительная динамика кардиоинтервалов и др. биопроцессов, но от этого определенность в изучении этих сложных систем не наступила.

Одновременно, различные попытки подтянуть другие новые методы (теория фракталов, игр и т.д.) существенного практического значения не принесли науке о *complexity* (или о *системах третьего типа* (СТТ) в нашей интерпретации). Низкая эффективность всех этих усилий базируется на особых свойствах гомеостатических систем и новом понимании гомеостаза и эволюции СТТ – *complexity* [1-8].

Как было показано Сургутской и Тульской научными школами [9-15], все сложные биосистемы (СТТ) не могут являться объектами *детерминистской или стохастической парадигмы* (ДСП). Они не являются и объектом теории детерминированного хаоса, хотя авторы теории *complexity* активно на этом настаивают. У систем третьего типа нет повторов начального состояния их вектора состояния $x(t_0)$ и любого другого состояния (включая и конечные $x(t_к)$). Все уникально и неповторимо и тогда возникает другая наука – *теория хаоса-самоорганизации* (ТХС) и другая философия (постнеклассика). Напомним, что два выдающихся физика (и математика) современности отмечали бесполезность применения современной науки к уникальным (эмерджентным, СТТ-*complexity*) биосистемам. В частности, Р. Пенроуз говорил, а И.Р. Пригожин отмечал, что уникальные системы – не объект науки [16-22], что сейчас реально доказывается в ТХС.

Изменение центральной парадигмы биомедицины и биофизики. Фактически, мы действительно имеем самоорганизующийся хаос, но этот хаос особый, т.к. это хаос СТТ. Для таких особых систем явление необратимости (т.е. стрела времени И.Р. Пригожина) – это базовое свойство и тут Пригожин был полностью прав, когда говорил об уникальных системах (они – не объект современной науки, что было представлено в его предсмертном обращении к потомкам: «*The Die is not Cast*».

Один из основоположников синергетики в России С.П. Курдюмов многократно отмечал, что «Неравномерность и неустойчивость воспринималась с позиций классического разума как досадные неприятности». Сейчас эти неприятности в рамках третьей парадигмы и постнеклассики участникам Сургутской и Тульской научных школ в области ТХС и третьей парадигмы приходится расшифровывать, уточнять и дополнять. Для их описания был сформулирован аналог принципа Гейзенберга [16-22], аналог принципа относительности движения в ТХС [7-13], новые методы оценки и расшифровки неопределенностей 1-го и 2-го типов, методы расчета кинематики СТТ в фазовых пространствах состояний [13-16]. Это частично представлено в настоящем сообщении, но в целом это потребует усилий многих коллективов и тысяч исследователей живых (гомеостатических) систем. Эпоха изучения и моделирования нестабильности в природе только начинается и она базируется на СТТ-*complexity* [1-8].

Центральная догма современной науки, о которой говорил С.П. Курдюмов («Настоящее определяется прошлым, а будущее настоящим и прошлым») разрушается, если мы переходим к СТТ, т.е. к биологическим и социальным системам. Но при этом мы в ТХС и постнеклассике не сводим все только к режимам с обострением, как это делал С.П. Курдюмов. Мы считаем, что обострения возможны, но это крайне редкое явление для гомеостатических систем (болезни, старость организма). Поскольку такие СТТ не прогнозируются, то совершенно правильно утверждать о необходимости их управления (что многократно выделял С.П. Курдюмов и В.С. Степин в своих публикациях на эту тему) [8-16].

С.П. Курдюмов выделял ряд принципиальных вопросов, которые характеризуют якобы синергетику. Главные из них: как образуется целое из частей, можно ли получить информацию о прошлом и будущем, имеется ли «память» у *complexity*. При этом сразу всплывает существенные противоречие между синергетической и развиваемой сейчас нами ТХС и третьей парадигмой. В частности, вопрос упирается в понимание и описание фундамента биологии: в чём заключена главная проблема гомеостаза, как его следует понимать с позиций детерминизма – стохастики – хаоса (Арнольда-Тома) и разрабатываемой нами ТХС? Курдюмов отмечает: «*…Мы видим, что все макроструктуры природы, биологические формы, человеческое тело и мозг относительно устойчивы…*», но сам этот термин «устойчивость» (как и все нобелевские лауреаты –*Prigogine, Gell-Mann*) расшифровывает в аспекте детерминизма и стохастики. Понимание новой трактовки устойчивости – итог к разрешению проблемы гомеостаза и эволюции. Как описывать устойчивость гомеостатических систем, гомеостаза и эволюции СТТ? Что понимать под устойчивостью параметров организма или со-

циума? Мы даём 3 варианта этого понятия в ТХС (детерминизм, стохастика, ТХС), которые являются новыми и представляют относительность покоя и движения, инверсию этих понятий (движение в ДСП – покой в ТХС и наоборот).

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0.05, число совпадений *k*=5)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	**0.43**	**0.26**	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	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	**0.13**	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	**0.16**	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	0.03	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.16	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.43	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00		0.00	**0.22**
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	0.22	0.00	

Таблица 2

Площади S квазиаттракторов треморограмм испытуемого ГДВ при 225-ти повторах

	S_1	S_2	S_3	S_4	S_5	S_6	S_7	S_8	S_9	S_{10}	S_{11}	S_{12}	S_{13}	S_{14}	S_{15}
1	1.57	1.32	2.46	4.13	1.02	1.94	1.37	2.86	1.74	1.02	1.24	1.05	1.56	0.55	1.52
2	1.33	1.34	2.72	22	2.22	1.99	0.81	3.27	1.92	2.22	1.53	1.31	2.59	1.43	5.78
3	1.72	1.61	1.89	3.99	1.62	7.92	1.49	1.99	1.88	1.86	1.45	1.35	4.83	0.55	9.38
4	1.17	1.36	4.36	2.22	1.64	1.61	1.01	1.46	1.62	2.26	2.86	1.47	2.03	1.03	3.48
5	0.87	1.34	3.06	1.52	3.16	1.04	1.26	4.82	1.32	1.07	1.31	1.91	1.9	1.24	2.23
6	2.93	1.52	2.82	1.06	4.07	1.08	1.13	6.79	1.69	1.82	1.17	3.84	2.7	1.51	3.28
7	2.08	1.86	2.49	1.25	3.33	5.96	0.51	2.56	0.98	1.62	1.48	1.78	1.6	0.93	2.52
8	0.89	4.22	2.20	1.32	1.92	3.63	0.98	1.94	1.24	1.12	0.51	1.2	0.97	2.07	4.17
9	0.79	1.74	2.76	1.06	1.12	1.82	0.73	1.49	1.67	1.35	0.83	1.39	0.91	1.42	4.67
10	2.03	1.65	1.42	1.94	0.56	2.15	0.75	22	1.25	2.72	0.47	1.3	1.95	0.49	4.22
11	3.31	2.75	2.88	1.81	2.22	1.46	2.05	3.54	2.82	1.39	0.79	3.15	0.97	2.21	0.91
12	0.98	1.55	1.25	0.85	1.86	0.85	1.02	1.42	1.79	2.02	1.63	2.57	1.29	1.19	6.22
13	1.31	0.73	3.78	1.17	1.54	1.15	1.42	4.01	2.15	1.87	3.18	1.53	1.18	1.02	2.56
14	1.87	1.29	1.94	1.72	2.16	2.36	2.35	1.81	2.07	1.17	0.62	1.38	1.11	3.22	2.45
15	1.19	0.67	1.92	1.02	0.96	1.96	1.64	2.71	2.07	0.65	0.81	1.41	0.68	2.39	2.34
<*S*>	1.62	1.77	2.71	1.82	1.96	1.99	1.24	2.84	1.74	1.61	1.33	1.78	1.75	1.42	4.86

Новая трактовка гомеостаза и его модели. До настоящего времени в науке нет понимания о гомеостатической устойчивости (точнее о статистической неустойчивости), понимания того, что гомеостаз – это не детерминистская устойчивость ($dx/dt \neq 0$) и не стохастическая устойчивость, когда функции распределения *f(x)* не изменяются. В качестве примера такой устойчивости мы представляем результаты расчета площади квазиаттракторов для 15-ти серий регистрации *треморограмм* (ТМГ) (15 в каждой серии) в табл. 2. Одновременно мы демонстрируем сводную таблицу результатов расчета матрицы сравнения выборок для этих 225 выборок ТМГ у одного и того же испытуемого. Очевидно, что в табл. 1 и 2 мы имеем устойчивость *k* и *квазиаттрактора* (КА). В рамках ТХС гомеостаз подразумевает устойчивость КА в виде ограниченной области *фазового пространства состояний* (ФПС). В рамках ТХС были представлены критерии гомеостатической устойчивости, в которой наблюдается полная инверсия понятий относительно ДСП: что в традиционной науке было покоем в ТХС – движение и наоборот. Происходит смена понятий и представлений об СТТ и об их динамике поведения в режиме гомеостаза. Это четко понимал еще в 1948 г. Н.А. Бернштейн, квалифицируя такое состояние как «повторение без повторения» [16-22].

В целом, для демонстрации этого высказывания мы представляем две таблицы. В табл. 1 демонстрируется отсутствие повторения двух выборок (да и число пар совпадения выборок ТМГ из 105 всего *k*=5). В табл. 2 мы показываем результаты расчетов наблюдений *квазиаттракторов* (КА) для ТМГ у одного исследуемого при 225-ти повторах (по 15 выборок в каждой из 15-ти серий измерений). Очевидно, что эти площади *S* показывают статистическую устойчивость (истинное $S=S_i*10^6$ у.е.). Таким образом, статистические функции получаемых подряд выборок ТМГ *f(x)* неустойчивы, а площадь КА – устойчивы (исключение составила S_{15}).

У СТТ нет того, о чем пишет С.П. Курдюмов: «Стадии устойчивости и неустойчивости, оформление структур и их разрушения сменяют друг друга». СТТ всегда и постоянно находятся в неустойчивом (с позиции ДСП-науки) состоянии, у них постоянно изменяются параметры вектора состояния *x(t)* и состояние функции *f(x)*, которые описывают СТТ на Δt. В этом смысле И.Р. Пригожин был совершенно прав, когда говорил: «Если природа со-

держит нестабильность, как существенный элемент, то мы должны уважать ее, ибо мы не можем предполагать, что может произойти сегодня, наука не является ни материалистической, ни редукционистической, ни детерминистической». А мы добавляем – в смысле ДСП-науки, т.е. традиционной науки, которая занимается повторяемыми и воспроизводимыми системами, для которых имеются математические модели на базе функционального анализа и теории вероятности. В этом случае ДСП-системы прогнозируемые и формально описываемые, т.е. без неопределенностей, но это все не имеет отношения к СТТ-*complexity* [11-22].

Возникающая неопределенность в ТХС, третьей парадигме и постнеклассике, которая отрицает редукционизм, а по И.Р. Пригожину отрицается даже материализм, в смысле его детерминистской составляющей, обязана наличием гомеостатических структур, у которых имеется неопределенность в виде «мерцания» внутри квазиаттрактора и эволюция. Эти процессы необратимы (например, старение организма) и поэтому стрела времени Пригожина требует других подходов в описании и самого гомеостаза, и особой эволюции СТТ в ФПС. Курдюмов подчеркивает, что и само понятие эволюции подвержено некоторому развитию, то есть эволюции: «*Нелинейная система не жестко следует по «предписанным» ей путям, а совершает блуждания в пределах возможного…*».

Иными словами мы должны понимать, что термин «другой» не эквивалентен термину «чужой» (или враждебный). Не обязательно другое будет чуждо ДСП-науке. Впервые В.С. Степин это выделил, когда им был нарушен принцип возникновения и развития парадигм Т.Куна. Последний утверждал, что каждая новая парадигма отвергает и разрушает старую, предыдущую. В постнеклассике В.С.Степина это отрицается и постулируется совместное существование разных парадигм, т.е. в духе синергетического подхода, синергетики мировоззрений и наук. Сейчас это совершенно очевидно.

Возможности ККТБ в описании СТТ. В природе всегда наблюдаются системы 1-го, 2-го и 3-го (СТТ) типов. Все они взаимодействуют друг с другом, а взаимодействие человека (его сознания) с материальным миром составляет основу когнитивной науки. Сейчас мы говорим о новом когнитивном подходе в изучении биологических и социальных систем (СТТ-*complexity*). Субъект познает гомеостатический объект – это означает, что СТТ взаимодействуют с детерминистским и стохастическим мирами, мирами современной науки. Но в основе этого взаимодействия лежит новое понимание гомеостаза и эволюции, понимание реальности СТТ и их особых свойств [7-16].

В мире хаоса элементами детерминизма является сам человек, который задает свои ВУ-Вы и мониторирует их результат, как отметил С.П. Курдюмов «… *детерминизм, который усиливает роль человека*». Свою дискуссию в связи с публикацией (с выступлением) И.Р. Пригожина наш лидер синергетики заканчивал в 1992 г. существенным замечанием в адрес раскрытия механизмов самоорганизации и функционирования *complexity* (в нашей трактовке СТТ). Сейчас можно с уверенностью говорить, что многие из этих механизмов в отношении биосистем раскрыты с позиции ТХС и третьей парадигмы. В частности: 1) локализованы и определены по свойствам (а их всего пять!) особые гомеостатические структуры (системы), которые можно отнести к СТТ; 2) изучена особая динамика поведения сложных биосистем и создан аппарат для количественной оценки скорости этой эволюции [11-19]) исследованы различные динамики таких СТТ и не только в режиме с обострением; 4) показана роль хаоса в организации работы нейросетей мозга и в системах регуляции любых ФСО человека (на примере *кардио-респираторной системы* (КРС) и *нервно-мышечной системы* (НМС)); 5) создана особая *компартментно-кластерная теория гомеостатических систем* (ККТБ), которая описывает нестабильность (неустойчивость) СТТ, их эволюцию, даёт новое представление о точках покоя и интервалах устойчивости, позволяет определять степень синергизма (асинергизма) в СТТ [16-22].

Новая, недавно созданная ККТБ [21] аналитически учитывает восемь принципов организации любой СТТ с самоорганизацией и саморегуляцией. Эта ККТБ является реальным мостиком между ДСП-моделями и динамикой СТТ [1,16-22]. Доказаны новые возможности ККТБ в описании особого хаоса СТТ на примере описания параметров ФСО. Более того, доказано, как детерминистская система преобразует хаос в организации системы регуляции (тремора или работы *сердечно-сосудистой системы* (ССС)) в хаос выходной динамики поведения пара-

метров СТТ. Это обеспечивает описание эволюции биосистем, например развитие болезни Паркинсона.

Наиболее существенным достижением в динамике развития ККТБ является именно доказательство возможности описания в рамках ККТБ процессов эволюции сложных СТТ – *complexity*. Впервые мы смогли в рамках детерминистских моделей описать динамику эволюции хаотических, самоорганизующихся систем, которые имеют (проявляют) гомеостатические свойства. При этом очень важно понимать, что очень немногие модели могут описывать гомеостатическую динамику, когда $dx/dt \neq 0$, а функция распределения $f(x)$ получаемых выборок (на измеряемых интервалах времени для СТТ в виде Δt_i, где i-1, 2,..., n) при этом будут демонстрировать непрерывный калейдоскоп изменений этих $f(x)$ и различных других, используемых в ДСП, характеристик процессов. В первую очередь речь идёт об *амплитудно-частотных характеристиках* (АХЧ) и автокорреляционных функциях $A(t)$, которые непрерывно изменяются. Оказалось, что именно ККТБ и представляет реальные СТТ, биосистемы.

Все это означает, что биосистема находится в хаотической саморегуляции, в непрерывной самонастройке. Причем в ККТБ эта самонастройка (или подстройка) происходит в ограниченных пределах параметров непрерывной диссипации (последняя описывается в моделях ККТБ слагаемым – bx в правой части дифференциальных уравнений) и постоянным внешним притоком в виде слагаемого ud. Последний в живом организме описывает реальное потребление негэнтропии (пища, вся трофика). Иными словами, в ККТБ любая биосистема – это открытая система, в которой есть обмен энергией и веществом с окружающей средой, но эти процессы не описываются *термодинамикой неравновесных систем* (ТНС) И.Р. Пригожина и для них не имеет место теорема Гленсдорфа-Пригожина о минимуме прироста скорости изменения энтропии P (где $P=dE/dt$) [16-22].

Для биосистем статичность (гомеостаза) проявляется в существенной неизменности параметров квазиаттракторов: координат их центров x_C или размеров объемов V_G для КА. Это принципиально другой подход в идентификации неизменности сложных систем (биосистем – *complexity*), который не имеет ничего общего с требованиями *детерминистской или стохастической парадигм* (ДСП). ТХС вводит другие критерии и очень важно сейчас понимать, что с позиции ДСП, в рамках ККТБ – моделей, мы можем все-таки получить описание (моделирование) динамики гомеостатических систем. Это касается и их неизменности, т.е. гомеостаза с позиции ТХС, который не является статичным с позиций детерминизма ($dx/dt \neq 0$) или стохастики, когда $f(x)$ непрерывно изменяется.

Гомеостаз и эволюция сейчас в рамках третьей парадигмы приобретают другие свойства и понятия. Гомеостаз в рамках третьей парадигмы и постнеклассики В.С. Стёпина сейчас рассматривается как непрерывное изменение ВСС в ФПС, как хаотическая динамика параметров $x(t)$. А это уже другая трактовка и другое мировоззрение. С этих позиций древние греки пытались описывать окружающий мир, который в их представлении был как бы статичен (вода в реке текла в определенном направлении и с определенной скоростью), но динамика всех таких процессов в их представлении была неповторима, т.е. реальность была неустойчивой, гомеостатичной и эволюционирующей (русло реки изменялось).

Заключение. Сейчас с позиции ТХС мы даем развертку особой «статичности» (гомеостатичности) и вводим другие понятия, в виде движения КА в ФПС, в виде эволюции $x(t)$ в фазовом пространстве состояний, в виде принципа неопределенности (аналог Гейзенбергу) и относительности движения, в виде другой термодинамики, в которой нет теоремы Гленсдорфа-Пригожина. Вводятся другие понятия и модели, которые бы могли описывать гомеостатические сложные системы. Все это составляет основу постнеклассики, третьей парадигмы и ТХС, основу нового (не детерминистского и не стохастического) мировоззрения [16-22].

Перед нами открывается мир гомеостатических систем и процессов, постоянно изменяющихся и эволюционирующих, мир СТТ. Это реальный мир живых, самоорганизующихся систем, а возможно так устроена вся наша Вселенная. Новая теория гомеостаза возможно станет общей теорией не только живых систем, но и эволюционирующей, саморазвивающейся Вселенной, у которой имеются физические законы, но неопределенность 1-го и 2-го типов также могут быть зарегистрированы. В качестве аппарата такой ТХС мы предлагаем рассчи-

тывать матрицы парных сравнений выборок и парных квазиаттракторов, которые, фактически и являются аналитическими моделями особой хаотической динамики гомеостатических систем СТТ-*complexity*.

Литература

1. Баженова А.Е., Повторейко В.В., Басова К.А., Картополенко Р.О. Эффект Еськова-Зинченко в описании хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 50–56.

2. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Белощенко Д.В., Чертищев А.А. теорема Гленсдорфа-Пригожина в оценке параметров тремо-рограмм // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №2. С. 16–21. DOI:10.12737/article_5947ca1ae38667.30772161

3. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.

4. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.

5. Гордеева Е.Н., Григорьева С.В., Филатов М.А., Макеева С.В. Эффективность методов нейро-ЭВМ и системного синтеза для идентификации параметров порядка в психофизиологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 57–63.

6. 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.

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.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Стрельцова Т.В. Стресс-реакция на холод: энтропийная и хаотическая оценка // Национальный психологический журнал. 2016. № 1(21). С. 45–52.

9. 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.

10. Еськов В.М., Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция понятия гомеостаза: детерминизм, стохастика, хаос-самоорганизация //

References

Bazhenova AE, Povtoreyko VV, Basova KA, Kartopolenko RO. Effekt Es'kova-Zinchenko v opisanii khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy [The effect of Eskova-Zinchenko in the description of the chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:50-6. Russian.

Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Beloshchenko DV, Chertishchev AA. Teorema Glensdorfa-Prigozhina v otsenke parametrov tremo-rogramm [The Glensdorff-Prigogine theorem in estimating the parameters of tremorgrams]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):16–21. Russian. DOI:10.12737/article_5947ca1ae38667.30772161

Galkin VA, Popov YuM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeostaticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.

Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.

Gordeeva EN, Grigor'eva SV, Filatov MA, Makeeva SV. Effektivnost' metodov neyro-EVM i sistemnogo sinteza dlya identifikatsii parametrov poryadka v psikhofiziologii [Efficiency of methods of neuro-computer and system synthesis for identification of order parameters in psychophysiology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:57-63. 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, Zinchenko YuP, Filatov MA, Strel'tsova TV. Stress-reaktsiya na kholod: entropiynaya i khaoticheskaya otsenka [Stress reaction to cold: entropy and chaotic rating]. Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal. 2016;1(21):45-52. 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.

Es'kov VM, Filatova OE, Es'kov VV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya ponyatiya gomeostaza: determinizm, stokhastika, khaos-samoorganizatsiya [Evolution of

Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 984–997.

11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.

12. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.

13. 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.

14. Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Метеочувствительность и метеопатия: современные хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 19–25.

15. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.

16. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, No.1. P. 92–94.

17. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No.1. P. 143–150.

18. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol.72, No.3. P. 309–317.

19. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No.1. P. 14–23.

20. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. No.3. P. 38–42.

21. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

22. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. No.1. P. 1–5.

the concept of homeostasis: determinism, stochastics, chaos-self-organization]. Biofizika. 2017;62(5):984-97. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choosing abstractions in the application of biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):158-67. Russian.

Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.

Zinchenko YuP, Es'kov VM, Es'kov VV. Ponya-tie 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.

Rusak SN, Bikmukhametova LM, Filatova OE, Popov YuM. Meteochuvstitel'nost' i meteopatiya: sovremennye khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Meteosensitivity and meteopathy: modern chaotic methods for estimating weather dynamics on the example of KhMAO-Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:19-25. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.

Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.

Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian Northю Human Ecology. 2017;3:38-42.

Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 40–46

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 40–46

УДК: 616.728.9 DOI: 10.12737/article_59c49e6558f164.61711475

СТОХАСТИЧЕСКИЙ И ХАОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ВЕГЕТАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫХ БОЛЕЙ

А.Г. ТОМЧУК[*], В.А. ШИРОКОВ[**], И.В. МИРОШНИЧЕНКО[***], В.Г. ЯХНО[****]

[*]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия
[**]ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», ул. Репина, 3, Екатеринбург, Свердловская обл., 320014, Россия
[***]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», ул. Советская, 6.2, Оренбург, Оренбургская область, 460014, Россия
[****]Институт прикладной физики РАН, ул. Ульянова, 46, Нижний Новгород, 603600, Россия

Аннотация. В условиях вертебро-неврологического центра было проведеносравнительное исследование эффективности лечения хронического костно-мышечного болевого синдрома, с применением медикаментозного лечения, аппаратной подводной тракции с гидромассажем и методов локальной инъекционной терапии. В исследовании участвовало 150 пациентов, которые были разделены на 3 группы по 50 человек в каждой. Одним из основных критериев выбора пациентов для исследования являлся длительный болевой анамнез с ранее неэффективным, длительным лечением различными стандартными схемами, применяемыми в поликлиниках и стационарах.С помощью стохастического и хаотического методов анализа бала произведена оценка параметров пихо-эмоционального статуса и болевого синдрома в спине как фактора социального ограничения пациента в повседневной жизни. Так же провели оценку вегетативной нервной системы в разные периоды лечения. Выявлено преимущество комплексного подхода в лечении хронических мышечно-скелетных болей.

Ключевые слова: боль, миофасциальный триггер, тракция, хаос, стохастика, квазиаттрактор.

STOCHASTIC AND CHAOTIC ANALYSIS OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATUS AND VEGETATIVE INDICES IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC MUSCLE-SKELETAL PAINS

A.G. TOMCHUK[*], V.A. SHIROKOV[**], I.V. MIROSHNICHENKO[***], V.G. YAKHNO[****]

[*]Surgut state University, Lenina pr., 1, Surgut, 628400, Russia
[**]Ural State Medical Academy, Repin Str., 3, Ekaterinburg, Sverdlovsk region., 320014, Russia
[***]Orenburg State University, Sovetskaya Str., 6.2, Orenburg, Orenburg region, 460014, Russia
[****]Institute of applied physics of Russian Sciences Academy, Ulyanovaul., 46, Nijny Novgorod, 603600, Russia

Abstract. It was conditions of the vertebro-neurological center, a comparative study of the effectiveness of the treatment of chronic musculoskeletal pain syndrome, with the use of drug treatment, underwater traction with hydromassage, and methods of local injection therapy was carried out. It was study involved 150 patients, which were divided into 3 groups of 50 people each. One of the main criteria for selecting patients for the study was a long-term pain history with previously inefficient, long-term treatment with various standard regimens used in polyclinics and hospitals. It was using stochastic and chaotic methods of the analysis, parameters of the psycho-emotional status and the pain syndrome in the back as a factor of the patient's social restriction in everyday life are estimated. It was evaluated the autonomic nervous system in different periods of treatment. We have identified the advantage of an integrated approach in the treatment of chronic musculoskeletal pain.

Key words: pain, myofascial trigger, traction, chaos, stochastics, quasi-tractor.

Введение. Боль в нижней части спины является самой частой причиной обращения за медицинской помощью, обуславливая временную нетрудоспособность работающего населения и инвалидизацию [16,17]. Основными факторами риска является гиподинамия и психоэмоциональные перегрузки, которые повышают риск развития хронизации болевого синдрома [17].

Проблема хронического болевого синдрома усугубляется неэффективностью хирургического лечения. Так «синдром неудачно прооперированного позвоночника» отмечается в 5-28% случаев. В ряде случаев это даже усиливает ипохондрию пациента с дальнейшим развитием катострофизации боли. Все это выливается в затяжные изменения настроения, от гипотимии до дисфории, с дальнейшим переходом в депрессивное состояние. Из выше сказанного можно сделать вывод, что традиционно применяемые методы лечения боли не дают достаточного эффекта, т.к. не представляется возможным воздействие на все звенья патогенеза хронических мышечно-скелетных болей у данного контингента больных [7-11,14-16,18].

Известный факт, что в основе боли в опорно-двигательном аппарате при остеохондрозе позвоночника лежат патологические механизмы: воспаление, отек и мышечное напряжение. Если боль сопутствует диско-радикулярному конфликту, то воспаление носит характер локального асептического аутоиммунного воспаления. Кроме того, если в патологический процесс вовлечен нервный корешок, включаются механизмы невропатического болевого синдрома, что является более вязким и трудно преодолимым состоянием, нежели ноцицептивная боль. Такое состояние встречается как при диско-невральном конфликте, так и при различных туннельных синдромах, зачастую имитирующих диско-радикулярный конфликт. В том и другом случае подходы к лечению имеют как общие моменты, так и отличия [1-6,12,13,16,17,19].

Не стоит забывать и о клинически значимом спондилоартрозе, который в большинстве случаев сочетается с болями при остеохондрозе позвоночника. Таким образом, боль в нижней части спины является одной из важных проблем патологии позвоночника.

Цель исследования – поиск наиболее рациональных методов и схем лечения различных болевых синдромов при остеохондрозе позвоночника на основании хаотического анализа выраженности боли и вертеброневрологических показателей в разные периоды терапии.

Объекты и методы исследования. В условиях специализированного вертебрологического центра г. Сургута наблюдались и получили лечение 150 пациентов, из них 60 мужчин и 90 женщин в возрасте от 24 до 63 лет с различными неврологическими проявлениями остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Обследованные 150 пациентов распределялись по трем группам, при этом в группах не отмечалось существенных различий по возрасту, полу, сопутствующей патологии, которые могли влиять на исход заболевания.

Длительность болевого анамнеза всех пациентов не менее 5 лет, а продолжительность последнего обострения в среднем около 2 месяцев. Каждый пациент отмечал, что вне обострения постоянно чувствовал боль в пояснице от легкой до умеренной. Каждый пациент страдал нейродистрофическим синдромом с формированием миофасциальных триггеров от умеренных до выраженных. До начала нашего исследования все пациенты в течение всего последнего ухудшения получали лечение, которое включало НПВС, миорелаксанты, физиолечение, лечебную физкультуру, без существенного эффекта. Во всех наблюдениях диагноз и состояние структур позвоночника, оболочек и корешков спинного мозга были объективизированы с помощью магнитно-резонансной томографии.

В начале и по окончанию лечения использовался Освестровский опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины и болевой опросник Мак – Гилла. Мак-Гилловский болевой опросник применяется для уточнения качественно-количественной оценки боли, определения эффективности лечебных мероприятий, анализа психоэмоционального статуса пациента до и после лечения. Опросник разделен на три группы дескрипторов: сенсорный, аффективный, эволютивный. Освестровский опросник предоставляет информацию о том, насколько боль в спине социально ограничивает пациента в повседневной жизни. Пациентом оцениваются выраженность боли, ходьба, сидение, самообслуживание, общественная жизнь, сон и т.д. Подсчет и оценка данных ведется в процентах [7-10,13,16]. Для ди-

намической оценки функционального состояния вегетативной нервной системы на фоне применяемых методов лечения у пациентов всех контрольных групп в разных этапах лечения использован метод электропунктурного вегетативного резонансного теста.

Пациенты первой группы получали следующий курс лечения: кеторолак 30 мг в\м 2 р\д 5 дней, тизанидин 2 мг 3 раза в день 7 дней; антидепрессанты: амитриптилин 12,5-25 мг 2-3 раза в день 10 и более дней, прегабалин 150-300 мг в сутки 10 и более дней, омепразол 20 мг 1 капс. 2 р\д 7 дней. Выбор трициклического антидепрессанта обусловлен тем, что первоочередной задачей было воздействие на хроническую боль, а неселективные антидепрессанты показывают самую высокую эффективность в лечении болевого синдрома среди других антидепрессантов. Кроме того, амитриптилин воздействует на все виды депрессии и тревожность, которые в 70% случаев сопутствуют хроническим мышечно-скелетным болям [10,12,13,16,17].

Пациенты второй группы ко всему вышеперечисленному дополнительно получали горизонтальное вытяжение позвоночника в воде на установке «Аква-Тракцион», производства фирмы «Ормед» (Уфа). Процедуры проводились по нарастающей с весом 3-18 килограмм через день, всего 5 процедур, длительность каждой 20-30 мин. Перед вытяжением позвоночника все пациенты получали миофасциальный релиз спазмированных мышц вытягиваемого отдела в течение 30 минут.

В третьей группе получали лечение то же, что в первой и второй группах с дополнительным использованием метода локальной инъекционной терапии. В локальной инъекционной терапии использовались анестетиками: лидокаин 2% 4.0-10.0 или новокаин 0.5% 10.0-25.0, с добавлением глюкокортикостероидо – вдипроспан 7 мг и/или дексаметазон 4-12 мг, от 3-5 инъекций. Использовались различные пути введения препаратов, при диско-радикулярном конфликте обязательным являлся каудальный доступ в эпидуральное пространство, при туннельном синдроме введение вместо конфликта, к примеру, при синдроме грушевидной мышцы, в грушевидную мышцу непосредственно около седалищного нерва. Использовались и другие пути введения, интраламинарный доступ, инфильтрация области фасеточных суставов. При миофасциальных триггерах обязательно использовался метод локальной инъекционной терапии «сухая игла» № 3-5, с предварительной инфильтрацией рассекаемых мышц анестетиком или без него. Общая длительность лечения в каждой группе составляла 10 дней.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены результаты анализа парных сравнений выборок вертеброневрологической диагностики (по 4-м основным параметрам: x_1 – *CHSD* – число слов дескрипторов, x_2 – *SR* – Сумма рангов, x_3 – *OpOs* – Опросник Освестри; x_4 – *VRT* – ВРТ диагностика). Производились попарные сравнения (до и после лечения) этих выборок, которое показало $p<0,00$ – критерий различия этих выборок (показывает различия существенные).

Таблица 1

Значения парных сравнений выборок вертеброневрологической диагностики, результаты опросника Освестри и результаты Мак-Гиловского опросника по 4-м параметрам (3 группы пациентов, N=50), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0,05)

	1 гр	2 гр	3 гр
	до и после лечения	до и после лечения	до и после лечения
CHSD	**0,00**	**0,00**	**0,00**
SR	**0,00**	**0,00**	**0,00**
OpOs	**0,00**	**0,00**	**0,00**
VRT	**0,00**	**0,00**	**0,00**

Примечание: *SHSD* – число слов дескрипторов; *SR* – сумма рангов; *OpOs* – опросник Освестри; *VRT* – ВРТ диагностика

Таблица 2

Результаты расчета квазиаттракторов (*General asymmetry value Rx*) выборок вертеброневрологической диагностики, результаты опросника Освестри и результаты Мак-Гиловского опросника по 4-м параметрам (*M*=4, 3 группы пациентов, *N*=50)

	Rx, 1 группа	*Rx,* 2 группа	*Rx,* 3 группа
до лечения	36,9424	36,1836	41,2503
после лечения	13,2408	8,1243	4,9906

Одновременно расчет параметров квазиаттракторов (табл. 3) и расстояний *Rx* доказывает также эффективность различий (до и после лечения). Причем, если 1-я и 2-я группы демон-

стрируют 3-х и 4-х кратное уменьшение *Rx* (табл. 3), то для объемов *Vx* мы имели противоположную картину: 3-я группа резко (почти в 10 раз) уменьшает *Vx*, а первые 2-е группы увеличивают *Vx* после лечения [2-11,13].

Таблица 3

Результаты расчета квазиаттракторов (*General Vvalue Vx*) выборок вертеброневрологической диагностики, результаты опросника Освестри и результаты Мак-Гиловского опросника по 4-м параметрам (*M*=4, 3 группы пациентов, *N*=50)

	Vx, 1 группа	*Vx*, 2 группа	*Vx*, 3 группа
до лечения	18848	12420	18620
после лечения	96200	34848	1980

Таблица 4

Межаттракторные расстояния *Zch* между стохастическими центрами квазиаттракторов параметров вертеброневрологической диагностики, результаты опросника Освестри и результаты Мак-Гиловского опросника по 4-м параметрам (3 группы пациентов, *N*=50)

1 гр	2 гр	3 гр
16.9637	31.1042	62.6709

Межаттракторные расстояния *Zch* (для хаотических аттракторов) показывают разное увеличение для 3-й группы (и в табл. 4 и 5), а для 1-й и 2-й групп эти величины существенно не различаются [12,13,16,17,19-26].

Выводы:

1.Исследуемые параметры диагностики показывают существенные различия как в стохастике(табл.1),так и с позиций *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) (табл. 2-5).

2.Расчет параметров квазиаттракторов демонстрирует кратные изменения как *Rx*, так и объемов квазиаттракторов *Vx* [17,19-26], отсюда следует эффективность применения новых методов ТХС в оценке эффективности лечения исследуемой патологии [17,19,20-24].

Таблица 5

Матрица расстояний *Zch* между хаотичекими центрами квазиаттракторов параметров вертеброневрологической диагностики, результаты опросника Освестри и результаты Мак-Гиловского опросника по 4-м параметрам (3 группы пациентов, *N*=50)

1 гр	2 гр	3 гр
19.4229	25.8844	54.3047

Заключение. Предложенная нами схема лечения, включающая фармакофизиотерапевтическое лечение с методами локальной инъекционной терапии, показала высокую эффективность в лечении хронического скелетно-мышечного болевого синдрома. Удалось добиться значительного улучшения параметров психо-эмоционального статуса, функционального состояния вегетативной нервной системы, полного или практически полного купирования болевого синдрома у пациентов с длительной болью и ранее не эффективным лечением на поликлиническом и стационарном этапе.

Очевидно, что для эффективного лечения методы локальной инъекционной терапии следует использовать как метод выбора у данного контингента больных, это показали стохастические методы (табл.1) и методы ТХС (табл. 2-5).

Литература

1. Агасаров Л.Г., Болдин А.В., Бокова И.А., Готовский М.Ю., Петров А.В., Радзиевский С.А. Перспективы комплексного применения технологий традиционной медицины // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-162. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4562.pdf (Дата обращения: 18.11.2013).

2. Баженова А.Е., Повторейко В.В., Басова К.А., Картополенко Р.О. Эффект Еськова-Зинченко в описании хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы // Сложность. Разум.

References

Agasarov LG, Boldin AV, Bokova IA, Gotovskiy MYu, Petrov AV, Radzievskiy SA. Perspektivy kompleksnogo primeneniya tekhnologiy traditsionnoy meditsiny [Prospects for the integrated application of traditional medicine technologies]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2013 [cited 2013 Nov 18];1:[about 3 p.]. Russian. Availvble from: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4562.pdf.

Bazhenova AE, Povtoreyko VV, Basova KA, Kartopolenko RO. Effekt Es'kova-Zinchenko v opisanii khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy [The effect of Eskova-Zinchenko in the de-

Постнеклассика. 2017. № 1. С. 50–56.

3. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрина Е.С., Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.

4. Буданов В.В., Журавлева О.А., Шелим Л.И., Монастырецкая О.А. Теория хаоса-самоорганизации в описании гомеостаза // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 42–48.

5. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.

6. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.

7. Гордеева Е.Н., Григорьева С.В., Филатов М.А., Макеева С.В. Эффективность методов нейро-ЭВМ и системного синтеза для идентификации параметров порядка в психофизиологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 57–63.

8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.

10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74.

11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.

12. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.

scription of the chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:50-6. Russian.
Beloshchenko DV, Yakunin VE, Potetyurina ES, Korolev YuYu. Otsenka parametrov elektromiogramm u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electromyograms in women with different static forces in the repetition mode]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):26-1. Russian.
Budanov VV, Zhuravleva OA, Shelim LI, Monastyretskaya OA. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisanii gomeostaza [The theory of chaos-self-organization in the description of homeostasis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:42-8. Russian.
Galkin VA, Popov YuM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeostaticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.
Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.
Gordeeva EN, Grigor'eva SV, Filatov MA, Makeeva SV. Effektivnost' metodov neyro-EVM i sistemnogo sinteza dlya identifikatsii parametrov poryadka v psikhofiziologii [Efficiency of methods of neuro-computer and system synthesis for identification of order parameters in psychophysiology]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:57-63. Russian.
Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisanii khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Yakunin VE. Konets opredelennosti v estestvoznanii: khaos i samoorganizatsiya complexity [End of certainty in natural science: chaos and self-organization complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. Russian.
Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choosing abstractions in the application of biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):158-67. Russian.
Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.

13. Майстренко В.И., Майстренко Е.В. Динамика параметров квазиаттракторов вектора состояния организма педагогов при формировании симптомов фазы «резистенции» синдрома профессионального выгорания // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 21–28.

Maystrenko VI, Maystrenko EV. Dinamika parametrov kvaziattraktorov vektora sostoyaniya organizma pedagogov pri formirovanii simptomov fazy «rezistentsii» sindroma professional'nogo vygoraniya [Dynamics of parameters of quasi-tractors of a state vector of an organism of teachers at formation of symptoms of a phase of "resistance" of a syndrome of professional burning out]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):21-8. Russian.

14. Пак П.Г., Агасаров Л.Г., Радзиевский С.А., Фролков В.К. Применение контрастной термопунктуры при дорсопатиях // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2009. № 6. С. 44–45.

Pak PG, Agasarov LG, Radzievskiy SA, Frolkov VK. Primenenie kontrastnoy termopunktury pri dorsopatiyakh [The use of contrasting thermopuncture in dorsopathies]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2009;6:44-5. Russian.

15. Путилина Н.Е., Агасаров Л.Г. Дискус композитум в комплексном лечении вертеброгенных поясничных болевых синдромов // Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 32.

Putilina NE, Agasarov LG. Diskus kompozitum v kompleksnom lechenii vertebrogennykh poyasnichnykh bolevykh sindromov [Diskus compositum in the complex treatment of vertebrogenic lumbar pain syndromes]. Biologicheskaya meditsina. 2000;1:32. Russian.

16. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.

Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.

17. Широков В.А., Томчук А.Г., Роговский Д.А. Стохастический и хаотический анализ вертеброневрологических показателей пациентов при остеохондрозе позвоночника в условиях севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 34–38.

Shirokov VA, Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebronevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebroneurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in conditions of the north]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):34-8. Russian.

18. Agasarov L.G. Pharmacopuncture in dorsopathy treatment // JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008. Т. 1, № 2. С. 110–113.

Agasarov LG. Pharmacopuncture in dorsopathy treatment. JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008;1(2):110-3.

19. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, No. 1. P. 92–94.

Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.

20. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 1. P. 14–23.

Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

21. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 1. P. 143–150.

Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

22. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72. No. 3. P. 309–317.

Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

23. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. No. 3. P. 38–42.

Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.

24. Filatova D.U., Veraksa A.N., Berestin D.K.,

Filatova DU, Veraksa AN, Berestin DK, Streltsova

Streltsova T.V. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure // Human Ecology. 2017. № 8. P. 15–20.

25. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

26. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect "Repetition without Repetition" // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. No. 1. P. 1–5.

TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure. Human Ecology. 2017;8:15-20.

Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect "Repetition without Repetition". Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 47–52
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 47–52

УДК: 611.73 DOI: 10.12737/article_59c49f1a20b4c7.30396688

ВЛИЯНИЕ СТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ МЫШЦ НА ПАРАМЕТРЫ ЭНТРОПИИ ЭЛЕКТРОМИОГРАММ

О.Н. БОДИН[*], Т.В. ГАВРИЛЕНКО[**], Д.В. ГОРБУНОВ[**], И.Н. САМСОНОВ[**]

[*]Пензинский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Россия
[**]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Представлен сравнительный анализ динамики изменения биоэлектрической активности мышц в ответ на изменение статического напряжения в мышце. В качестве основного результата проведенного исследования после анализа данных, которые были получены методами теории хаоса-самоорганизации для описания сложных биосистем, была установлена низкая эффективность детерминистско-стохастического подхода. Производился расчет энтропии Шеннона в разных функциональных состояниях мышцы. Анализ регистрируемого сигнала и оценка хаотичности в регистрируемом сигнале электромиограмм показал, что с увеличением нагрузки площадь квазиаттракторов регистрируемых биоэлектрических потенциалов мышцы резко возрастает, но при этом результаты анализа на основе расчета энтропии, т.е. термодинамического подхода, статистически незначимы. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что детерминистско-стохастические методы (в частности, термодинамические методы) в оценке электромиограмм имеют низкую эффективность и целесообразно использовать расчет площади квазиаттракторов *S* в оценке физиологического состояния организма человека (его гомеостаза).

Ключевые слова: биоэлектрический потенциал мышцы, квазиаттрактор, теория хаоса-самоорганизации, энтропия.

THERMODYNAMIC METHOD IN ANALYZING THE PARAMETERS BIOELECTRICAL MUSCLES AT DIFFERENT STATIC LOADS

O.N. BODIN[*], T.V. GAVRILENKO[**], D.V. GORBUNOV[**], I.N. SAMSONOV[**]

[*]Penza State University, Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia
[**]Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. The comparative analysis of the dynamics of changes in the bioelectric activity of muscles in response to changes in static stress in the muscle. As the main result of the study after an analysis of the data, which were obtained by the methods of chaos theory, self-organization to describe complex biological systems, was set low efficiency determininistsko-stochastic approach. Shannon entropy calculation is performed in different functional states of the muscles. Analysis of the recorded signal and evaluation of randomness in the recorded signal electromyogram showed that with increasing load area quasi-attractors muscle action potentials recorded increases sharply, but the results of the analysis based on the calculation of entropy, ie, thermodynamic approach, not statistically significant. The results allow to conclude that deterministic and stochastic methods (in particular, the thermodynamic methods) in the assessment of electromyogram have low efficiency, and should be used for calculating the area quasi-attractors of S in evaluating the physiological state of the human body (its homeostasis).

Key words: muscle action potential, quasi-attractor, chaos theory, self-organization, the thermodynamic approach.

Введение. Ранее нами было установлено, что использование новых методов в рамках *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) помогает выявить различия в ряде параметров гомеостаза, в частности, биоэлектрических потенциалов мышц – *электромиограмм* (ЭМГ) [1-7]. При различных исследованиях сейчас все более активно используется метод многомерных фазовых пространств

[7-12,18-21]. При изучении и моделировании сложных биологических объектов существует возможность внедрения традиционных физических методов в биологические исследования и новых методов ТХС для сравнения их эффективности [4-10,14-18]. В этой связи в представленной работе демонстрируется реализация такого подхода на основе метода анализа двумерных фазовых пространств при изучении особенностей реакции нервно-мышечной системы человека в ответ на дозированные статические нагрузки. Вместо традиционного понимания стационарных режимов биосистем в виде $dx/dt=0$, где $x=x(t)=(x_1,x_2,\ldots,x_n)^T$ является *вектором состояния системы* (ВСС), в этом случае используются параметры *квазиаттракторов* (КА), внутри которых наблюдается движение ВСС в *фазовом пространстве состояний* (ФПС). Эти движения имеют хаотический характер, т.е. всегда $dx/dt\neq0$, но при этом движение $x(t)$ ограниченно в ФПС объемом КА [1-6,9-13]. Все это лежит в основе новой ТХС [7-11,14-21].

В задачи данного исследования входит проверка эффективности расчета значений энтропии Шеннона Н при анализе ЭМГ и его сравнение с методами ТХС. В свою очередь возможность использования в качестве количественной меры, наблюдаемой в экспериментальных измерениях хаотической динамики ЭМГ мышцы (отводящая мышца мизинца), величину объемов КА многомерных фазовых пространств была установлена нами ранее [2-5,13-16]. Это обеспечивает идентификацию изменений параметров функционального состояния мышц при слабой и сильной статической нагрузке мышц – мышца мизинца – *musculusadductordigitimini* (*MADM*). При этом организм испытуемых представлен особым $x=x(t)$, который совершает непрерывные хаотические движения (т.е. постоянно $dx/dt\neq0$) в пределах ограниченных КА [2-5,19-21]. В настоящей работе мы демонстрируем так же модели в рамках ТХС [1-10,13].

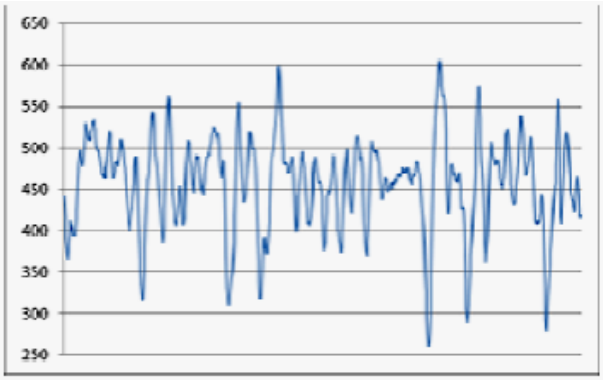
Объекты и методы исследования. Для исследования была привлечена группа испытуемых (15 девушек) в возрасте от 20 до 25 лет. У испытуемых регистрировались электромиограммы с частотой дискретизации μ=0.25 мс. Записи ЭМГ мышцы (сгибателя мизинца) обрабатывались программным комплексом для формирования вектора $x=(x_1,x_2)^T$, где $x_1=x(t)$ – абсолютное значение биопотенциалов мышцы на некотором интервале времени Δt, а x_2 – скорость изменения x_1, т.е. $x_2=dx_1/dt$. На основе полученного вектора $x(t)=(x_1,x_2)^T$ строились КА динамики поведения ВСС и определялись объемы полученных КА V_G по формуле $V_G^{max}\geqslant\Delta x_1\times\Delta x_2\geqslant V_G^{min}$ [2-10,13,18-20], где Δx_1 – вариационный размах величины биопотенциала, а Δx_2 – вариационный размах для его скорости изменения. В конечном итоге анализ состояния биомеханической системы проводился на основе сравнения V_G для КА, а также на основе анализа значений энтропии Шеннона H, где H определяется по формуле $\mathrm{H}(x)=-\sum_{i=1}^{n}p(i)\log_2 p(i)$, где p – функция вероятности. Электромиограммы фиксировали при слабом статическом напряжении мышцы F_1=5 даН и при сильном напряжении F_2=10 даН.

Результаты и их обсуждение. Для визуализации данных, полученных с электромиографа, строилась временная развертка сигнала (рис. А), которая преобразовывалась в некоторые числовые ряды (выборки ЭМГ). При анализе полученных временных разверток по данным электромиографии видно, что получаемые сигналыуникальны для каждого испытуемого, но при этом сохраняется некоторая закономерность, которая связана с объемом КА V_G в фазовом пространстве x_1 и x_2 (рис. В).

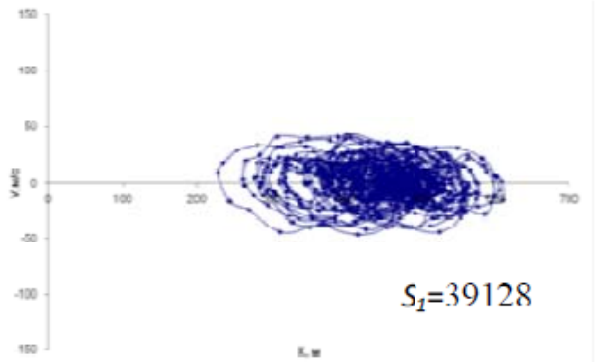
Каждый из векторов перемещения по осям (x_1 и x_2) образовывает фазовую плоскость, описывающую динамику поведения двумерного вектора $x=(x_1,x_2)^T$, которая представлена на рис. В. Из этого рисунка видно, что ЭМГ имеет некоторое подобие с автокорреляционной функцией $A(t)$ (рис. С).

Так как для многих параметров гомеостаза функции распределения $f(x)$ не могут продемонстрировать устойчивость ($f(x)$ непрерывно изменяются), то возникает вопрос о целесообразности использования функций распределения $f(x)$ для выборок ЭМГ. Наблюдается их непрерывное изменение при сравнении выборок ЭМГ и любая ЭМГ имеет свой особый закон распределения и $f(x)$ для каждого интервала. В рамках стохастического подхода были построены матрицы парных сравнений выборок ЭМГ для 15-ти испытуемых при 2-х силах сжатия динамометра ($F_2=2F_1$) и установлена закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок k, получаемых параметров ЭМГ. Оказалось, что в первом случае (для F_1) матрица

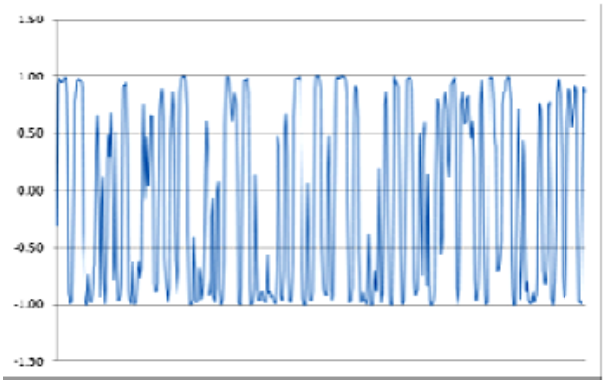
15×15 (105 разных пар сравнений) при усилии F_1=5 даН показывает k_1=5. При увеличение напряжения до F_2=10 даН наблюдается и увеличение числа совпадений до k_2=20. Вид такой матрицы для F_1 представлен в табл. 1. Аналогичные расчеты производились и для 15-ти выборок ЭМГ от одной испытуемой (число повторов N=15). Здесь получилось, что число пар совпадений k_1=11 при слабой статической нагрузке, а при двукратном увеличении прилагаемого усилия число пар увеличилось до k_2=22.



A



B



C

Рис. Результат обработки данных, полученных при слабом напряжении мышцы (F_1=5 даН); испытуемый КАЕ как типичный пример всей группы: *A* – временная развертка сигнала ЭМГ; *B* – фазовые траектории КА для ЭМГ с площадью S_1=39128 у.е.; *C* – автокорреляционная функция сигнала *A(t)*

Таблица 1

Матрица парного сравнения ЭМГ группы девушек (число измерений *N*=15) при слабом напряжении мышцы (F_1=5даН) использовался критерий Вилкоксона (значимость *p*<0,05, число совпадений *k*=5)

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

Таблица 2

Значение площадей квазиаттракторов *S* выборок ЭМГ группы из 15 девушек при слабом (F_1=5 даН) и сильном (F_2=10 даН) напряжении мышцы

	Разные испытуемые	
	S_1×10^4, 5 даН	S_2×10^4, 10 даН
1	2,68	10,62
2	2,98	20,39
3	4,21	10,12
4	7,78	14,99
5	1,54	10,29
6	2,31	12,30
7	4,28	10,57
8	3,91	29,85
9	1,64	7,26
10	1,78	8,16
11	4,18	18,92
12	1,80	16,29
13	2,86	6,17
14	2,63	9,36
15	4,51	8,42
<***S***>	3,27	12,91
	Критерий Вилкоксона, значимость функций *f(x)* *p*=0,01	

Сравнение площадей *S* для КА у группы из 15 девушек представлены в табл. 2. Из этой таблицы видно, что в обоих случаях четко выражено различие в этих двух состояниях при слабом напряжении и сильном напряжении мышцы (*MADM*). Здесь средние значения отличаются в 2-4 раза. В среднем, для группы девушек имеем: <S_1>=32721 у.е. и <S_2>=129155 у.е., сходную динамику на увеличение *S* демонст-

рируют данные, полученные от одной испытуемой: $<S_1>$=23992 у.е. и $<S_2>$=115333 у.е.

Одновременно для анализа уровня хаотичности во временной развертке ЭМГ была рассчитана энтропия Шеннона Н. Из табл. 3 видно, что энтропийный подход при анализе ЭМГ не демонстрирует различий. Согласно этим результатам, выборки данных ЭМГ для группы девушек можно отнести к одной генеральной совокупности, здесь уровень значимости критерия Вилкоксона p=0.82, при критическом уровне значимости p<0,05. Иными словами, эти выборки для H_1 и H_2 статистически не различаются.

Таблица 3

Значения энтропии Шеннона *H* для ЭМГ группы девушек и одной и той же девушки

	Разные испытуемые	
	H_1, при F_1=5 даН	H_2, при F_2=10 даН
1	3.984	3.546
2	3.441	3.822
3	3.684	3.584
4	3.133	3.884
5	3.346	3.646
6	3.346	3.546
7	2.533	2.204
8	3.322	0.848
9	3.322	0.848
10	3.622	3.441
11	3.304	3.339
12	3.984	3.684
13	3.346	3.484
14	3.484	3.784
15	3.139	3.446
$<E>$	3.4	3.141
	Критерий Вилкоксона, значимость функций $f(x)$ p=0,82	

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

В рамках ТХС мы можем использовать фазовую плоскость при повторении опытов (получать выборки с повторением) и для них строить КА выборок ЭМГ. Необходимы модификации, внедрение новых методов в комплексе с методами ТХС [4-13,14-21].

Заключение. Исследование подтвердило эффективность применения методов многомерных фазовых пространств для расчета параметров КА в качестве меры динамики изменения ЭМГ. Площадь КА при слабом напряжении всегда меньше площади КА при сильной нагрузке мышцы сгибателя мизинца. При этом мы наблюдаем существенное (почти в 3 раза) увеличении V_G для КА.

Сравнение традиционных методов обработки электромиограмм и методов ТХС показывает низкую эффективность моделей в рамках расчета энтропий *H*, расчета АЧХ, *автокорреляционных функций A(t)*. ЭМГ испытуемых, находящихся в разных физиологических состояниях (напряжениях мышц), весьма затруднительно с позиций стохастики.

Основу третьей парадигмы и ТХС составляет проблема определенности и неопределенности биосистем – *complexity* (СТТ), которая в итоге сводится к проблеме порядка и беспорядка оценки и моделирования *complexity*. На этом фоне все еще отсутствует понимание особенностей (а их сейчас 5) и принципов организации биосистем, принципиальной невозможности их описания в рамках детерминизма, стохастики и детерминированного хаоса Арнольда-Тома.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-41-00034 р_урал_а

Литература

1. Баженова А.Е., Повторейко В.В., Басова К.А., Картополенко Р.О. Эффект Еськова-Зинченко в описании хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 50–56.

2. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрина Е.С.,

References

Bazhenova AE, Povtoreyko VV, Basova KA, Kartopolenko RO. Effekt Es'kova-Zinchenko v opisanii khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy [The effect of Eskova-Zinchenko in the description of the chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:50-6. Russian.
Beloshchenko DV, Yakunin VE, Potetyurina ES, Koro-

Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.

3. Берестин Д.К., Живаева Н.В., Ермак О.А., Шейдер А.Д. Математические модели эволюции электромиограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 104–110.

4. Буданов В.В., Журавлева О.А., Шелим Л.И., Монастырецкая О.А. Теория хаоса-самоорганизации в описании гомеостаза // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 42–48.

5. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.

6. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.

7. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.

8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.

9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74.

10. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.

11. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.

12. Широков В.А., Томчук А.Г., Роговский Д.А. Стохастический и хаотический анализ вертеброневрологических показателей пациентов при остеохондрозе позвоночника в условиях севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 34–38.

lev YuYu. Otsenka parametrov elektromiogramm u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electromyograms in women with different static forces in the repetition mode]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):26-1. Russian.

Berestin DK, Zhivaeva NV, Ermak OA, Sheyder AD. Matematicheskie modeli evolyutsii elektromiogramm [Mathematical models of the evolution of electromyograms]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:104-10. Russian.

Budanov VV, Zhuravleva OA, Shelim LI, Monastyretskaya OA. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisanii gomeostaza [The theory of chaos-self-organization in the description of homeostasis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:42-8. Russian.

Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.

Galkin VA, Popov YuM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeostaticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.

Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisanii khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.

Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Yakunin VE. Konets opredelennosti v estestvoznanii: khaos i samoorganizatsiya complexity [End of certainty in natural science: chaos and self-organization complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. Russian.

Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.

Shirokov VA, Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebronevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebroneurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in con-

13. Якунин В.Е., Белощенко Д.В., Афаневич К.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров электромиограмм в рамках теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 33–40.

14. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, No. 1. P. 92–94.

15. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 1. P. 14–23.

16. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72. No. 3. P. 309–317.

17. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 1. P. 143–150.

18. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. No. 3. P. 38–42.

19. Filatova D.U., Veraksa A.N., Berestin D.K., Streltsova T.V. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure // Human Ecology. 2017. № 8. P. 15–20.

20. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

21. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. No. 1. P. 1–5.

ditions of the north]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):34-8. Russian.

Yakunin VE, Beloshchenko DV, Afanevich KA, Gorbunov DV. Otsenka parametrov elektromiogramm v ramkakh teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of parameters of electromyograms within the framework of the theory of chaos-self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:33-40. Russian.

Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.

Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.

Filatova DU, Veraksa AN, Berestin DK, Streltsova TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure. Human Ecology. 2017;8:15-20.

Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Foundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 53–59
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 53–59

Раздел II

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

УДК: 616-092.4 DOI: 10.12737/article_59c49f935dc671.92341270

ВКЛАД μ-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОВЫШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА К ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Е.С. ПРОКУДИНА*, Ю.В. БУШОВ**

**Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, пер. Кооперативный, д. 5., г. Томск, 634009, Россия, e-mail: goddess27@mail.ru*
***Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск, Томская обл., 634050, Россия, e-mail: bushov@bio.tsu.ru*

Аннотация. Исследовали участие кардиальных μ-опиоидных рецепторов (ОР) в повышении толерантности миокардиальных митохондрий к действию глобальной ишемии и реперфузии на изолированные сердца у крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии. Крыс адаптировали к хронической нормобарической гипоксии непрерывно в течение 21 дня при 12% O_2. Изолированные сердца животных контрольных групп подвергали нормоксической перфузии в течение 95 минут; на изолированных сердцах у крыс экспериментальных групп моделировали глобальную ишемию (45 минут) и реперфузию (30 минут). Адаптация к хронической непрерывной нормобарической гипоксии препятствовала снижению постишемических значений параметров дыхания митохондрий, трансмембранного потенциала и содержания АТФ в миокарде левого желудочка. Кроме того, после курса хронической непрерывной нормобарической гипоксии увеличивалась устойчивость МРТ-пор изолированных митохондрий к ишемии-реперфузии. Перфузия изолированных сердец адаптированных крыс раствором пептида *CTAP* (100 нМ/л, селективный μ-ОР-антагонист) устраняла кардиопротекторное действие хронической непрерывной нормобарической гипоксии. Полученные данные свидетельствуют, что кардиальные μ-опиоидные рецепторы вносят существенный вклад в повышение толерантности митохондрий миокарда к ишемии-реперфузии после адаптации крыс к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Ключевые слова: миокард, митохондрии, хроническая гипоксия, μ-опиоидные рецепторы, ишемия-реперфузия.

CONTRIBUTION OF μ-OPIOID RECEPTORS IN THE INCREASED TOLERANCE OF MYOCARDIAL MITOCHONDRIA TO ISCHEMIA AND REPERFUSION AFTER CHRONIC HYPOXIA

E.S. PROKUDINA*, U.V. BUSHOV**

** Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Per. Co-operative, 5, Tomsk, 634009, Russia, E-mail: goddess27@mail.ru*
*** Tomsk State University, Lenin Ave., 36, Tomsk, Tomsk region, 634050, Russia,E-mail: bushov@bio.tsu.ru*

Abstract. It was investigated the involvement of cardiac μ-opioid receptor (OR) in improving myocardial mitochondrial tolerance to the action of the global ischemia and reperfusion on the isolated hearts in rats adapted to chronic continuous normobaric hypoxia (CCNH). Rats were subjected to chronic continuous normobaric hypoxia for 21 days at 12% O_2. Isolated hearts of control animals were subjected to normoxic perfusion for 95 minutes; on isolated hearts of rats from experimental groups was simulated global ischemia

(45 min) and reperfusion (30 minutes). Adaptation to chronic continuous normobaric hypoxia prevented the reduction in post-ischemic values of the parameters of mitochondrial respiratory, membrane potential and ATP content in the myocardium of the left ventricle. In addition, after the course CCNH increased stability MRT-pore of isolated mitochondria to ischemia-reperfusion. Perfusion of isolated hearts of adapted rats with CTAP (100 nM/l, selective μ-OR-antagonist) eliminated the cardioprotective effects of chronic continuous normobaric hypoxia. This data suggest that cardiac μ-opioid receptors contribute significantly to improving the tolerance of myocardial mitochondria to ischemia-reperfusion in rats adapted to chronic continuous normobaric hypoxia.

Key words: myocardium, mitochondria, chronic hypoxia, μ-opioid receptors, ischemia-reperfusion.

Введение. Ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда являются основными причинами смертности и инвалидицазии населения в России [2]. В основе патогенеза этих заболеваний лежит ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда. Этот тип повреждения сердца характеризуется возникновением реперфузионных аритмий, нарушением функции эндотелия, сократительной дисфункцией миокарда (феномен «оглушенного миокарда») и некротической гибелью кардиомиоцитов [6]. Несмотря на многолетний накопленный опыт лечения инфаркта миокарда, эффективность принимаемых мер остается недостаточной. Например, до сих пор не разработано высокоэффективных патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики ишемических-реперфузионных повреждений сердца. Определенный успех в этом направлении достигается при адаптации организма к таким экстремальным воздействиям, таким как гипоксия, стресс, холод [12]. Внутриклеточные механизмы формирования повышенной устойчивости сердца к ишемии и реперфузии после длительного гипоксического воздействия остаются мало изученными. Принято считать, что ключевую роль в этом играет перестройка энергетического метаболизма в митохондриях [1]. Известно, что индукция апоптоза и некроза кардиомиоцитов во многом определяется состоянием митохондриальных пор переменной проницаемости, *mitochondrial permeability transition pore* (МРТ-пор). Вместе с тем, остается неясной взаимосвязь функционального состояния митохондрий с механизмами повышения толерантности кардиомиоцитов к ишемии и реперфузии, и какой вклад в этот процесс вносят различные субтипы кардиальных опиоидных рецепторов. Ранее было продемонстрировано, что опиоидные рецепторы принимают участие в реализации инфаркт-лимитирующего и цитопротекторного эффектов при адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипкосии [3,10].

Цель исследования – оценить вклад *μ-опиоидных рецепторов* (ОР) в повышение устойчивости дыхания, трансмембранного потенциала, синтеза АТФ и МРТ-пор митохондрий к открытию при моделировании глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца после адаптации крыс к *хронической непрерывной нормобарической гипоксии* (ХННГ).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар массой 200-250 г. Все эксперименты выполнялись в соответствии с рекомендациями, изложенными в Приказе МЗ СССР за № 755 от 12 августа 1977 г., а также принятыми в Хельсинской декларации 1975 г. и дополненными в 1983 г. Болезненные процедуры выполнялись на животных под эфирным наркозом. Было сформировано 6 групп животных, по 12 особей в каждой группе (всего 72). Крысы из неадаптированных групп содержались в стандартных условиях вивария с постоянным доступом к воде и пище. Животных адаптированных к гипоксии групп подвергали непрерывному воздействию в течение 21 дня хронической гипоксии при 12% O_2, 0,03% CO_2 и нормальном атмосферном давлении [10]. Давление O_2 и CO_2 внутри гипоксической камеры регулировалось системой «Био-нова-204*G4R*1» (НТО «Био-нова»). У крыс, наркотизированных диэтиловым эфиром, извлекали сердца и помещали в охлажденный до 4°*C* раствор Кребса-Хензелайта. Аорту канюлировали и перфузировали сердце по методу Лангендорфа буфером Кребса-Хензелайта. Изолированные сердца интактных неадаптированных и адаптированных к ХНГ особей подвергались нормотермической перфузии в течение 95 минут. Глобальную ишемию моделировали с помощью полного прекращения подачи буферного раствора на 45 минут с последующей 30-минутной репер-

фузией. Для оценки участия μ-опиоидных рецепторов в реализации защитного эффекта ХННГ за 10 минут до моделирования глобальной ишемии изолированные сердца перфузировали раствором селективного антагониста μ-ОР пептида СТАР в концентрации 100 нМ/л [9].

Процедуру изоляции митохондрий проводили из миокарда желудочков методом дифференциального центрифугирования согласно методике, описанной ранее [4]. Содержание белка в суспензии митохондрий определяли по методу Брэдфорд [5].

Оценку параметров дыхания митохондрий проводили по уровню поглощения ими кислорода методом полярографии с использованием электрода ДКТП-02.4 и оксиметра «Эксперт-001» (Эконикс-эксперт, Москва, Россия) в термостатируемой камере при температуре 25°*C* [13]. Среда инкубации митохондрий имела следующий состав: 180 мМ сахарозы, 70 мМ маннитола, 5 мМ KH_2PO_4, 5 мМ $MgCl_2$, 10 мМ *Hepes*, *pH* 7,37. Скорость поглощения кислорода измеряли в присутствии НАДН-зависимых субстратов – 3 мМ малата и 3 мМ пирувата (состояние 2, V_2) – и после добавления 200 нМ АДФ (состояние 3, АДФ-стимулированное дыхание, V_3), а также в момент завершения синтеза АТФ (состояние 4, V_4). Эффективность дыхания вычисляли по соотношению количественных величин добавленного АДФ и поглощенного в течение состояния 3 кислорода (коэффициент АДФ/О).

Измерение трансмембранного потенциала митохондрий (Δψ) проводили с использованием катионного флюоресцентного зонда *TMRE* (*tetramethylrhodamine ethyl ester*) на спектрофлюориметре «*Shimadzu RF-5301-PC*» при длинах волн возбуждения 550 нм и излучения 575 нм [11] в буфере, содержащем 200 мМ сахарозы, 10 мМ трис-*HCl*, 1 мМ KH_2PO_4, 10 мкМ *EGTA*, 0,3 мМ пирувата, 0,3 мМ малата, *pH* 7,4 при 25 °*C*. Конечная концентрация TMRE составляла 150 нмоль/л, содержание митохондрий – 1 мг/мл [13]. При добавлении 0,1 мкМ разобщителя *FCCP – Carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy)phenylhydrazone* наблюдалось падение значения Δψ. Величину трансмембранного потенциала оценивали по падение флюоресценции при добавлении *FCCP*.

Синтез АТФ митохондриями оценивали по измерению содержания АТФ в миокарде левого желудочка сердца крысы. Анализ проводили хемилюминисцентным методом с использованием наборов «*ATP Bioluminescent Assay Kit*» (*Sigma-Aldrich*, США) на хемилюминометре *Lucy*-2 (*Anthos Labtec Instruments, Salzburg, Austria*). Фрагменты миокарда левого желудочка массой 80-100 мг замораживали в жидком азоте, затем гомогенизировали с 2 мл 3% трихлоруксусной кислоты, охлажденной до 2 єС. Гомогенат центрифугировали 10 минут при 3000 *g*. Супернатант нейтрализовали 1М *Trizma base* [7], и определяли в ней концентрацию АТФ. Интенсивность люминесценции образца прямо пропорциональна содержанию в нем АТФ [14].

Показателем оценки состояния МРТ-поры служила *кальций-связывающая способность* (КСС) митохондрий, которую определяли с помощью флюоресцентного кальций-чувствительного зонда *Calcium Green-5N* («*Invitrogen, Molecular Probes Inc.*») при длинах волн возбуждения 506 нм и излучения 532 нм [13] на спектрофлюориметре «*Shimadzu RF-5301-PC*». Среда инкубации содержала (в мМ): 200 сахароза, 10 трис-*HCl*, 1 KH_2PO_4, 0,01 М *EGTA*, 0,3 пирувата, 0,3 малата, *pH* 7,4 (25 °*C*, объем 3 мл), при концентрации *Calcium Green-5N* 100 нМ и митохондрий 1 мг/мл. К суспензии митохондрий дробно добавляли по 100 нМ $CaCl_2$. КСС митохондрий вычисляли по максимальному количеству аккумулированного митохондриями Ca^{2+} в пересчете на 1 мг митохондриального белка [4].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «*Statistica* 8.0». Рассчитывали *среднее арифметическое* (*M*) и стандартную ошибку среднего (*SEM*). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Критическим принимался уровень значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка функционального состояния миокардиальных митохондрий показала отсутствие достоверных различий по исследуемым показателям дыхания, трансмембранного потенциала и содержания АТФ в миокарде левого желудочка между интактными неадаптированными и адаптированными особями (табл. 1, 2). Моделирование глобальной 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии изолированного сердца приводило к значительному снижению АДФ-стимулированной скорости дыхания митохонд-

рий (V_3) по сравнению с таковым значением у интактных животных (табл. 1). Наряду с этим у неадаптированных животных после ишемии-реперфузии было зарегистрировано достоверное снижение коэффициента АДФ/О, что свидетельствует о разобщении процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях (табл. 1). У адаптированных к ХННГ крыс моделирование ишемии и реперфузии изолированного сердца не приводило к столь выраженным изменениям – показатели НАДН-зависимого дыхания митохондрий значимо не отличались от таковых в группе интактных особей (табл. 1). Это свидетельствует о защитном действии адаптации к ХННГ, вероятно, связанным с синтезом компонентов дыхательной цепи, способных с большей эффективностью утилизировать кислород даже после воздействия на миокард ишемии и реперфузии [1]. Перфузия изолированных сердец неадаптированных крыс раствором антагониста *CTAP* не влияла на исследуемые показатели митохондриального дыхания (табл. 1). Однако у адаптированных к ХННГ животных селективная блокада кардиальных μ-опиоидных рецепторов пептидом *CTAP* устраняла защитный эффект адаптации – наблюдалось достоверное снижение АДФ-стимулированной скорости дыхания митохондрий (V_3), а также значимое снижение коэффициента АДФ/О (табл. 1). Это позволяет сделать вывод о том, что кардиальные μ-опиоидные рецепторы участвуют в повышении устойчивости дыхания митохондрий при действии ишемии и реперфузии в условиях адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Значение трансмембранного потенциала ($\Delta\psi$) митохондрий, выделенных из миокарда неадаптированных животных после окончания ишемии-реперфузии, оказалось в 2,3 раза ниже, чем в сердцах интактных крыс (табл. 2). Такие изменения могут происходить в результате повреждения комплексов дыхательной цепи митохондрий активными формами кислорода, образующимися в период реперфузии, а также нарушения целостности внутренней мембраны митохондрий в результате образования в них неспецифических пор переменной проницаемости (МРТ-пор) [8]. У адаптированных к хронической гипоксии особей моделирование ишемии и реперфузии не приводило к такому падению значения $\Delta\psi$, трансмембранный потенциал оставался на том же уровне, что и в группе интактных крыс (табл. 2). Однако селективная блокада кардиальных μ-опиоидных рецепторов пептидом *CTAP* устраняла проявление кардиопротекторного эффекта ХННГ – значения трансмембранного потенциала снижались и были сопоставимы с таковыми у неадаптированных крыс после ишемии и реперфузии сердца (табл. 2). Перфузия изолированных сердец неадаптированных крыс селективным антагонистом μ-ОР не влияла на постишемические значения трансмембранного потенциала. Таким образом, активация кардиальных μ-опиоидных рецепторов вносит существенный вклад в повышение устойчивости трансмембранного потенциала митохондрий к действию ишемии и реперфузии в условиях адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Таблица 1

Параметры дыхания изолированных митохондрий миокарда у неадаптированных и адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии крыс (*M*±*SEM*)

Группа	Неадаптированные			Адаптированные		
	V_3	V_4	АДФ/О	V_3	V_4	АДФ/О
Интактные	173±14	84±11	2,3±0,1	194±16	84±6	2,3±0,1
ИР	118±10 p_1=0,01	69±7	1,5±0,1 p_1=0,005	173±12	79±5	2,1±0,1 p_2=0,003
CTAP + ИР	106±2	83±6	1,6±0,1	118±5 p_3=0,002	88±5	1,7±0,1 p_3=0,002

Примечание: интактные – группа крыс с нормоксической перфузией изолированных сердец. ИР – группа крыс с моделированием глобальной 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии изолированных сердец. *CTAP* – селективный антагонист μ-ОР (100 нМ/л). V_3 – скорость дыхания митохондрий в состоянии 3 (нМ O_2/мг белка в минуту); V_4 – скорость дыхания митохондрий в состоянии 4 (нМ O_2/мг белка в минуту); АДФ/О – эффективность дыхания (нМ АДФ/нМ $_{атом}$[O]). p_1 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, Интактные»; p_2 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, ИР»; p_3 – уровень значимости при сравнении с группой «Адаптированные, ИР». Количество особей (*n*) в каждой группе составило 12

Результатом снижения энергетического потенциала митохондрий из-за ишемического-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов является падение содержания АТФ в миокарде левого желудочка у неадаптированных крыс после ишемии-реперфузии по сравнению с интактными особями (табл. 2). У адаптиро-

ванных к хронической гипоксии крыс такого снижения не выявлено – реперфузионное содержание АТФ в миокарде левого желудочка поддерживалось на достаточно высоком уровне и не отличалось от значений в группе сравнения. Этот защитный эффект хронической гипоксии устранялся селективной блокадой кардиальных μ-ОР пептидом *CTAP* – наблюдалось выраженное снижение содержания АТФ в миокарде после ишемии-реперфузии. Перфузия изолированных сердец неадаптированных крыс раствором блокатора *CTAP* не влияла на постишемическое содержание АТФ в миокарде левого желудочка. В совокупности эти данные позволяют заключить, что активация кардиальных μ-опиоидных рецепторов опосредует поддержание энергетического потенциала митохондрий в ответ на моделирование глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца у крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Таблица 2

Содержание АТФ (нМ/г ткани) в миокарде левого желудочка, трансмембранный потенциал (Δ ψ) и кальций-связывающая способность миокардиальных митохондрий у неадаптированных и адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии крыс (*M*±*SEM*)

Группа	Неадаптированные			Адаптированные		
	Содержание АТФ	Δ ψ	КСС	Содержание АТФ	Δ ψ	КСС
Интактактные	2,6±0,3	24,9±3,2	215±11	2,7±0,5	27,9±1,9	218±11
ИР	0,9±0,1 p_1=0,001	10,7±0,5 p_1=0,001	131±9 p_1=0,001	2,3±0,2 p_2=0,001	23,0±2,8 p_2=0,002	190±14 p_2=0,002
CTAP + ИР	0,9±0,2	8,5±0,6	133±9	0,9±0,1 p_3=0,002	9,6±0,6 p_3=0,001	125±9 p_3=0,002

Примечание: интактные – группа крыс с нормоксической перфузией изолированных сердец. ИР – группа крыс с моделированием глобальной 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии изолированных сердец. *CTAP* – селективный антагонист μ-ОР (100 нМ/л). Δ ψ – трансмембранный потенциал митохондрий (U/мг белка); КСС – кальций-связывающая способность митохондрий миокарда. p_1 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, Интактные»; p_2 – уровень значимости при сравнении с группой «Неадаптированные, ИР»; p_3 – уровень значимости при сравнении с группой «Адаптированные, ИР». Количество особей (*n*) в каждой группе составило 12

При оценке кальций-связывающей способности митохондрий миокарда достоверных различий между интактными неадаптированными и адаптированными крысами выявлено не было (табл. 2). Моделирование глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца приводило к снижению КСС митохондрий: у неадаптированных особей она падала на 39% по сравнению с исходным значением, тогда как у адаптированных животных – лишь на 13% (табл. 2). Это указывает на то, что защитный эффект ХННГ связан с повышением устойчивости МРТ-пор митохондрий миокарда к открытию. Перфузия изолированных сердец неадаптированных крыс раствором пептида *CTAP* не влияла на реперфузионные значения исследуемого показателя, однако у адаптированных к гипоксии особей значения КСС после ишемии-реперфузии значительно снижались (табл. 2). Из этого следует, что в защитном эффекте хронической гипоксии, проявляющемся повышенной устойчивостью МРТ-пор митохондрий к открытию после ишемии и реперфузии, участвуют кардиальные μ-опиоидные рецепторы.

Проведенные исследования показали, что воздействие ишемии и реперфузии на сердце приводит к падению энергетической функции митохондрий миокарда: наблюдалось постишемическое снижение параметров дыхания, трансмембранного потенциала и содержания АТФ в миокарде левого желудочка, а также снижение устойчивости МРТ-пор митохондрий к открытию. Адаптация крыс к ХННГ повышала толерантность миокардиальных митохондрий к ишемии-реперфузии и способствовала сохранению значений исследуемых параметров на высоком уровне. Селективная блокада кардиальных μ-опиоидных рецепторов пептидом *CTAP* устраняла проявления кардиопротекторного действия адаптации к хронической гипоксии. Это позволяет заключить, что активация кардиальных μ-опиоидных рецепторов вносит существенный вклад в повышение толерантности митохондрий миокарда к ишемии и реперфузии в условиях адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными об участии μ-ОР в реализации инфаркт-лимитирующего и цитопротекторного эффектов адаптации к ХННГ [3,10].

Выводы:

1. Адаптация к хронической непрерывной нормобарической гипоксии способствует повышению устойчивости митохондриального дыхания, трансмембранного потенциала и синтеза АТФ митохондриями к действию ишемии и реперфузии.

2. Адаптация к хронической непрерывной нормобарической гипоксии препятствует преждевременному открытию МРТ-пор митохондрий в ответ на действие ишемии-реперфузии.

3. Защитный эффект хронической непрерывной нормобарической гипоксии реализуется с участием кардиальных μ-опиоидных рецепторов.

Литература

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и экспер. тер. 2011. № 1. С. 3–19.

2. Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда // Сиб. мед. жур. (Томск). 2011. Т. 26, № 2, Вып.1. С. 8–13.

3. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Цепокина А.В. Значение опиоидных рецепторов в цитопротекторном действии хронической гипоксии при аноксии-реоксигенации кардиомиоцитов // Росс. физиол. жур. им. И. М. Сеченова. 2015. Т. 102, № 6. С. 688–697.

4. Прокудина Е.С. Исследование устойчивости митохондрий миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению сердца у крыс, адаптированных к хронической гипоксии // Сиб. мед. журнал. 2016. Т. 31, № 2. С. 110–113.

5. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. 1976. Vol. 72. P. 248–254.
6. Braunwald E. Clinical efforts to reduce myocardial infarct size — the next step // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 16, № 3-4. P. 349–353.
7. Chida J., Yamane K., Takei T. An efficient extraction method for quantitation of adenosine triphosphate in mammalian tissues and cells // Anal. Chim. Acta. 2012. Vol. 727. P. 8–12.
8. Halestrap A.P. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection // Biochem. Soc. Trans. 2010. Vol. 38, N 4. P. 841–860.
9. Hill-Pryor C., Lindsey D., Lapanowski K. The cardiovascular responses to mu opioid agonist and antagonist in conscious normal and obese rats // Peptides. 2006. Vol. 27, № 6. P. 1520–1526.

10. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-

References

Luk'yanova LD. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoy regulyatsii [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation.]. Pat. fiziol. i eksper. ter. 2011;1:3-19. Russian.
Markov VA, Ryabov VV, Maksimov IV. Vchera, segodnya, zavtra v diagnostike i lechenii ostrogo infarkta miokarda [Yesterday, today, tomorrow in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction]. Sib. med. zhur. (Tomsk). 2011;26(2-1):8-13. Russian.
Naryzhnaya NV, Maslov LN, Tsepokina AV. Znachenie opioidnykh retseptorov v tsitoprotektornom deystvii khronicheskoy gipoksii pri anoksii-reoksigenatsii kardiomiotsitov [The importance of opioid receptors in the cytoprotective action of chronic hypoxia in the anoxia-reoxygenation of cardiomyocytes]. Ross. fiziol. zhur. im. I. M. Sechenova. 2015;102(6):688-97. Russian.
Prokudina ES. Issledovanie ustoychivosti mitokhondriy miokarda k ishemicheskomu-reperfuzionnomu povrezhdeniyu serdtsa u krys, adaptirovannykh k khronicheskoy gipoksii [Investigation of myocardial mitochondrial resistance to ischemic-reperfusion injury of the heart in rats adapted to chronic hypoxia]. Sib. med. zhurnal. 2016;31(2):110-3. Russian.
Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976;72:248-54.
Braunwald E. Clinical efforts to reduce myocardial infarct size — the next step. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2011;16(3-4):349-53.
Chida J, Yamane K, Takei T. An efficient extraction method for quantitation of adenosine triphosphate in mammalian tissues and cells. Anal. Chim. Acta. 2012;727:8-12.
Halestrap AP. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. Biochem. Soc. Trans. 2010;38(4):841-60.
Hill-Pryor C, Lindsey D, Lapanowski K. The cardiovascular responses to mu opioid agonist and antagonist in conscious normal and obese rats. Peptides. 2006;27(6):1520-6.

Maslov LN, Naryzhnaya NV, Tsibulnikov SYu. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting

limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia // Life Sci. 2013. Vol. 93, № 9–11. P. 373–379.

11. Scaduto R.C., Grotyohann L.W. Measurement of mitochondrial membrane potential using fluorescent rhodamine derivatives // Biophys. J. 1999. Vol. 76, N 1. Pt. 1. P. 469–477.

12. Selye H. The Story Of the Adaptation Syndrome // Montreal. 1952.

13. Singh I.N., Sullivan P.G., Deng Y. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2006. Vol. 26, N 11. P. 1407–1418.

14. Strehler B.L., Bergmeyer H.U. Adenosine-5'-triphosphate and Creatine Phosphate: Determination with Luciferase. Methods of Enzymatic Analysis. 2nd Ed. // New York. Acad. Press. 1974. Vol. 4. P. 2112–2115.

effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. Life Sci. 2013;93(9–11):373-9.

Scaduto RC, Grotyohann LW. Measurement of mitochondrial membrane potential using fluorescent rhodamine derivatives. Biophys. J. 1999;76(1-1):469-77.

Selye H. The Story Of the Adaptation Syndrome. Montreal. 1952.

Singh IN, Sullivan PG, Deng Y. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2006;26(11):1407–18.

Strehler BL, Bergmeyer HU. Adenosine-5'-triphosphate and Creatine Phosphate: Determination with Luciferase. Methods of Enzymatic Analysis. 2nd Ed. New York. Acad. Press. 1974;4:2112-5.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 60–65

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 60–65

УДК: 617.72 DOI: 10.12737/article_59c4a08d496017.90198823

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ

А.В. ВИННИЦКИЙ, Д.А. ВИННИЦКИЙ

Государственное бюджетное учреждение Республики Коми « Коми Республиканская Больница», ул. Пушкина, д. 114, г. Сыктывкар, 167000, Россия

Аннотация. В статье проведено сравнение функциональных результатов после имплантации различных типов интраокулярных линз в хирургии катаракты. Клиническое исследование включающее 90 больных, которые были прооперированы по поводу катаракты и поделены на три группы: группа с монофокальными линзами (Миол-2) – 30 больных, группа с бифокальными (МИОЛ-Аккорд) – 30 больных и группа с трифокальными (МИОЛ-Рекорд) – 30 больных. Всем пациентам была произведена оценка остроты зрения, контрастной чувствительности, уровень субъективной удовлетворенности В группе с монофокальными МИОЛ-2 получена хорошая острота зрения вдаль (0,82±0,02) при низком зрении вблизи (0,32±0,05) и на средних расстояниях (0,25±0,01). В группе с бифокальными МИОЛ-Аккорд получена хорошая острота зрения вдаль (0,76±0,08) и вблизи (0,64±0,18), при сниженной остроте зрения на промежуточных расстояниях (0,45±0,03). В группе с линзами МИОЛ-Рекорд хорошее показатели по остроте зрения вдаль (0,74±0,01), вблизи (0,58±0,06) и на средних расстояниях (0,6±0,04). Однако после имплантации трифокальных ИОЛ наблюдалось более сильное снижение пространственно-контрастной чувствительности и появления «гало-эффектов» у пациентов. Субъективная удовлетворенность пациентов была высокая во всех исследуемых группах. Мультифокальные линзы обеспечивают относительную зрительную независимость пациенту, по сравнению с монофокальными.

Ключевые слова: катаракта, интраокулярная линза, мультифокальная интраокулярная линза, трифокальная интраокулярная линза, бифокальная интраокулярная линза.

OPTICAL FUNCTIONS OF PATIENTS AFTER OPERATIVE TREATMENT OF CATARACT WITH IMPLANTATION OF VARIOUS MODELS OF MULTIFOCAL INTRAOCULAR LENSES

A.V. VINNITSKIY, D.A. VINNITSKIY

Komi republic hospital, Pushkin str., 114, Syktyvkar, 167000, Russia

Abstract. The article presents a comparison of functional results after implantation of various types of intraocular lenses (IOL) in cataract surgery. Clinical study included 90 cases of patients who underwent cataract surgery. These patients were divided into three groups: the 1st group included 30 patients with the monofocal IOL (Miol-2); the 2nd group - 30 patients with the bifocal IOL (Miol-Akkord) and the 3rd group - 30 persons with the trifocal IOL (Miol-Rekord). Visual acuity, contrast sensitivity function and quality of life were assessed during the follow up period. In the 1st group there were significant improvement in the distance visual acuity (0,82±0,02) with near visual acuity and intermediate visual acuity regressing to (0,32±0,05) and (0,25±0,01) respectively. In the 2nd group the significant improvement in both distance visual acuity (0,76±0,08) and in near visual acuity (0,64±0,18) was observed, with the intermediate visual acuity regressing (0,45±0,03). The results in the 3rd group showed better outcomes in the distance visual acuity (0,74±0,01) and in near visual acuity (0,58±0,06) as well as in intermediate visual acuity (0,6±0,04). After implantation of trifocal IOL, however, there was significant reduction in scopatic contrast sensitivity in patients, “Halo-effects” appearing. Subjective patient satisfaction was high in all study groups. Multifocal lenses provide relative visual independence of the patient compared to monofocal.

Key words: cataract, intraocular lens, multifocal intraocular lens, bifocal intraocular lens, trifocal intraocular lens.

Введение. Катаракта – это заболевание характеризующееся, помутнением хрусталика, распространенное в современном мире, сопровождающееся снижением зрения. За 2016 год в Российской Федерации случаев госпитализации по поводу катаракты более 373 тысяч, что составило 43% среди всех госпитализированных больных с офтальмологической патологией. Проведено более 421 тысячи операций по поводу катаракты, что составило 52% всех операций на органе зрения [6]. После удаления нативного хрусталика требуется коррекция афакии, которая в настоящее время, чаще всего выполняется в виде имплантации *интраокулярной линзы* (ИОЛ), как наиболее безопасный и эффективный вариант [1,3,4,7]. Как правило, производится имплантация монофокальной модели ИОЛ. В послеоперационном периоде пациенты вынуждены пользоваться различными видами коррекции (в основном – очковой коррекцией) для хорошего зрения вблизи, или вдаль, или на средние расстояния, в зависимости от полученной рефракции [12,15,19]. Таким образом восстановления зрения, только на дальние расстояния, связано со снижением зрения на промежуточных и ближних дистанциях, которые оказывают влияния на качество жизни, ограничивая моменты связанные с работой вблизи и на средних расстояниях (хобби пациента, использование гаджетов, просмотр телевизора) [16].

Имплантация мультифокальных ИОЛ может уменьшить зависимость пациента от использования очков и обеспечить хорошее зрения на различных расстояниях. Современные модели мультифокальных ИОЛ не только улучшают остроту зрения у пациентов, но и повышают качество жизни [11].

Однако ряд пациентов недовольны полученными результатами [13,18]. Зачастую неудовлетворенность больных связана с явлениями фотопсии, отсутствием четкого зрения на различных дистанциях, различными проявлениями синдрома сухого глаза, неоправданными ожиданиями [14,20]. Вышеперечисленные симптомы связаны с помутнением задней капсулы, децентрацией линзы, послеоперационной аметропии, обострением синдрома сухого глаза, снижением *пространственно-контрастной чувствительности* (ПКЧ). Изучения факторов влияющих на реабилитацию пациента с имплантированными мультифокальной ИОЛ представляется перспективным и актуальными.

Цель исследования – сравнение функциональных результатов имплантации мультифокальных интраокулярных линз в хирургии катаракты.

Материалы и методы исследования. В основу данного исследования положены результаты, полученные автором, на базе микрохирургического отделения Коми Республиканской Больницы за период 2014-2016 года. В исследование включены мужчины и женщины поступившие в микрохирургическое отделение Коми Республиканской больницы с диагнозом – «катаракта». Им была проведена экстракция катаракты методом факоэмульсификации с последующей имплантацией ИОЛ.

Использовались эластичные интраокулярные линзы производства ООО «Репер – НН» г. Нижний Новгород.

Было сформировано три основные группы пациентов:

1 группа пациентов с имплантированной бифокальной дифракционно-рефракционной ИОЛ (МИОЛ-Аккорд) – 30 больных (30 глаз), средний возраст составил 67,4, стандартное отклонение 9,02 (мин. 52 макс 80), женщин 17, мужчин 13. Средний показатель остроты зрения до операции составил 0,089, стандартное отклонение 0.07 (минимум 0,005 максимальное значение 0,3).

2 группа с имплантированными трифокальными рефракционно-дифракционными – МИОЛ-Рекорд состоит из 30 больных (30 глаз), средний возраст составил 58,5, стандартное отклонение 4,74 (мин. 51 макс 68), женщин 12, мужчин 18. Средний показатель остроты зрения до операции составил 0,14 стандартное отклонение 0.12 (минимум 0,02 максимальное значение 0,4).

3 группа (контроля) – с имплантированной монофокальной ИОЛ (МИОЛ-2); было прооперировано 30 пациентов (30 глаз), средний возраст составил 69±3,4 лет (минимальное значение 55 лет, максимальный возраст – 85 лет) 14 мужчин и 16 женщин. Средняя корригированная острота зрения вдаль до операции составляла 0,06 (стандартное отклонение – 0,05)

Характеристика интраокулярных линз:

- **МИОЛ-2** – заднекамерная монолитная эластичная монофокальная интраокулярная линза изготовлена из пространственно-

сшитого полимера плотностью 1,12 г/см^3 с показателем преломления 1,5. Диаметр оптической части – 6,0 мм, общий – 12 мм. А-константа «МИОЛ -2 » равна 118,4.

- **МИОЛ-Аккорд** – заднекамерная монолитная эластичная бифокальная интраокулярная линза» изготовлена из пространственно-сшитого полимера плотностью 1,12 г/см^3 с показателем преломления 1,5. Диаметр рефракционной зоны 6,0, дифракционной – 5 мм. Общий диаметр – 12 мм. Бифокальность обеспечивается наличием на задней плоской поверхности линзы дифракционной структуры. А-константа «МИОЛ -Аккорд » равна 117,4.
- **МИОЛ-Рекорд** – заднекамерная монолитная эластичная мультифокальная интраокулярная линза изготовлена из пространственно-сшитого полимера плотностью 1,12 г/см^3 с показателем преломления 1,505. Диаметр рефракционной зоны 6,0, диаметр дифракционной – 3,4 мм. Общий диаметр – 12,5 мм. Оптическая часть состоит из рефракционной линзы и дифракционной структуры прямоугольного профиля. Параметры линзы были рассчитаны для дистанций резкого видения 25 см, 50 см и бесконечность. А-константа «МИОЛ Рекорд » равна 117,3.

Всем пациентам были проведены следующие офтальмологические виды обследования:

– определение остроты зрения вдаль;

– проверка остроты зрения вблизи;

– определение остроты зрения на промежуточном расстоянии;

– передняя офтальмоскопия (при отсутствии выраженного помутнения хрусталика);

– кератометрия и рефрактометрия;

– при поступлении оценивалась выраженность синдрома сухого глаза;

– всем пациентом проводилась гониоскопия, А-В-сканирование глазного яблока;

– исследование контрастной чувствительности;

– расчет преломляющей силы ИОЛ проводился по эмпирическим регрессивным формулам (*SRK/II, SRK/T)* и по формулам третьего поколения (*Haigis, Hoffer Q, Holladay*,), признанным наиболее точными [2,9];

– для определения субъективной удовлетворенности пациентов использовался анкетный опрос с помощью вопросника *VFQ*-14.

Во всех случаях поверка остроты зрения проводилась в условиях различной освещенности (фотопическое и мезопическое).

Наблюдение за состоянием глаз у пациентов, которым была проведена операция, осуществляли ежедневно в течение 6 суток после операции, далее через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Операция проводилась в плановом порядке на следующий день после поступления. Перед операцией все пациенты получали местную превентивную антибактериальную терапию. В день операции для достижения максимального мидриаза производили двукратную инстилляцию *Мидримакса* [5,8]. После обработки операционного поля производилась факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ. У всех пациентов операции прошли планово без осложнений. В семи случаях, при наличии мутной задней капсулы выполнялся задний круговой непрерывный капсулорексис.

У всех больных послеоперационный период на фоне проводимой местной антибиотикотерапии и топических кортикостероидов протекал без особенностей. Пациенты были выписана на шестой день после операции с рекомендациями: наблюдение окулиста по месту жительства, инстилляции антибиотика, кортикостероида, НПВС, лубрикантов, при необходимости.

Для статистической обработки полученных данных использовалось следующее программное обеспечение – *Statistica* 6,0 с применением стандартных методов математико-статистического непараметрического анализа данных и программу *Excel.* Сравнение между группами проводилось с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. *Контрастная чувствительность.* При исследовании монохромной и цветовой *пространственной контрастной чувствительности* (ПКЧ) выявлено снижение во всех исследуемых группах. Наиболее значительное уменьшение ПКЧ наблюдалось в диапазоне высоких и низких пространственных частот, причем к красному цвету в большей степени, чем к зеленому, синему и монохроматическому, особенно в группе с имплантированными трифокальными ИОЛ (Миол-Рекорд). Кривые контрастной чувствительности представлены на рис.

Данные контрастной чувствительности показывают хорошие результаты после имплантации монофокальной ИОЛ, при сниженных показателях в группах с мультифокальными ИОЛ. Полученные результаты аналогичны ран-

нее проведенным исследованиям других авторов [10].

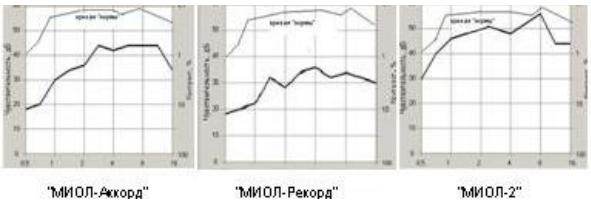


Рис. Средние показатели ПКЧ у пациентов с имплантированными ИОЛ

Таблица 1

Средняя острота зрения и диаметр зрачка

	Тип имплантированной линзы					
	«Миол-2»		«Миол-Аккорд»		«Миол-Рекорд»	
Острота зрения	Фотопсические условия	Мезопические условия	Фотопсические условия	Мезопические условия	Фотопсические условия	Мезопические условия
вдаль	0,82±0,02	0,8±0,02	0,76±0,08	0,75±0,08	0,74±0,01	0,72±0,01
вблизи	0,32±0,05	0,25±0,05	0,64±0,18	0,54±0,18	0,58±0,06	0,6±0,06
средние расстояния	0,25±0,01	0,25±0,01	0,48±0,03	0,45±0,03	0,6±0,04	0,58±0,05
	Диаметр зрачка					
	1,8 мм	2,5 мм	1,8 мм.	2,29 мм.	2,75 мм	2,1 мм

Таблица 2

Результаты опросника *VF*-14 о качестве жизни пациента

Пункты	«Миол-Рекорд»	«Миол-Аккорд»
	Оценка по шкале	Оценка по шкале
1. Чтение мелкого шрифта, как то: этикетки на лекарствах. телефонная книга, этикетки на продуктах	0,81±0.72	1.00 ± 0.93
2. Чтение газеты или книги	0.29±0.36	0.50±0.53
3.Чтение книг или газет с крупным шрифтом или номера телефона	0.15±0.35	0.13±0.35
4.Узнавание людей на близком расстоянии	0.33±0.71	0.33±0.71
5.Способность рассмотреть лестницы ,ступеньки	0.08±0.33	0.11±0.33
6. Чтение дорожных и уличных знаков, вывесок	0.11±0.33	0.11±0.33
7. Занятие мелким рукодельем шитье, вязание и проч.	0.75±0.89	0.75±0.89
8. Заполнение бланков	0.58±0.69	0.63±0.74
9. Игры, такие как лото, домино, карты и т.п.	0.00±0.00	0.00±0.00
10. Занятия спортом	0.00±0.00	0.00±0.00
11. Приготовление пищи	0.00±0.00	0.00±0.00
12.Просмотр телевизора	0.23±0.54	0.22±0.44
13.Вождение автомобиля днем	0.20±0.45	0.20±0.45
14. Вождение автомобиля ночью	1.4±0.56	1.20±0.45
Градационная шкала: 0 – нет проблем; 1 – немного проблематично; 2 – средне проблематично; 3 – очень проблематично; 4 – невозможно выполнить.		

Полученная рефракция, острота зрения в фотопсических условиях и мезопических условиях и диаметр зрачка. В послеоперационном периоде полученная клиническая рефракция была стабильной при клинически незначимой изменении силы сферы и цилиндра. Полученная рефракция соответствовала рассчитанной с отклонением ±0,5 диоптрий и не требовала очковой коррекции в группе с монофокальными линзами – 86,7% (26 случаев), в группе с имплантированными бифокальными линзами – 76,7% (23 случая) и в группе с трифокальными дифракционно-рефракционными ИОЛ – 70% (21 случай). Средние показатели некоррегированной остроты зрения и диаметра зрачка при различных условиях освещенности (табл. 1).

Выявлено улучшение зрения во всех трех группах в фотопсических условиях, ожидаемое снижение зрения у пациентов с монофокальной ИОЛ на близких и средних дистанциях. В группах с трифокальными ИОЛ наблюдается улучшение зрительных функций на средних дистанциях, по сравнению с бифокальными ИОЛ ($p<0.05$).

Субъективная удовлетворенность. Субъективная удовлетворенность пациентов была довольно высокая, возникновение бликов, засветов в основном показывали пациенты с имплантированными ИОЛ – «Миол-Рекорд» при вождении автомобиля в вечернее время суток. Результаты изучения качества жизни в группе пациентов с имплантированными трифокальными и бифокальными ИОЛ «Миол-Рекорд» и «Миол-Аккорд» представлены в виде опросника *VF*-14 (табл. 2).

Большинство пациентов были довольны полученными результатами, связанными с улучшением зрения. В группе с трифокальными ИОЛ «Миол-Рекорд» общая субъективная удовлетворенность была незначительно выше, чем в случаях с имплантации бифокальных ИОЛ.

Выводы. Интраокулярная коррекция афакии мультифокальными интраокулярными линзами позволяет пациенту видеть на различных расстояниях и дает относительную зрительную независимость. Но, к сожалению, даже эти линзы не всегда соответствуют ожиданиям, как пациента, так и хирурга, и имеют-

ся определенные проблемы с качеством зрения. По сравнению с контрольной группой (с имплантированными монофокальными ИОЛ) пациенты с имплантированными мультифокальными ИОЛ показывают лучшее функциональные результаты и имеют относительную зрительную независимость при работе на различных расстояниях. Однако при этом появляется так называемый «гало-эффект» – возникновение вспышек и засветов, особенно при вождении автомобиля в темное время суток. При сравнении функциональных показателей между бифокальными и трифокальными ИОЛ большую зрительную независимость показывают пациенты с имплантированными трифокальными ИОЛ – «МИОЛ-Рекорд», за счет улучшения показателей остроты зрения на промежуточных расстояниях. Бифокальные ИОЛ «МИОЛ-Аккорд» менее чувствительны к диаметру зрачка и условиям освещения, по сравнению с трифокальными ИОЛ. С практической точки зрения «кандидаты» на имплантацию трифокальных ИОЛ (МИОЛ-Рекорд) – молодые «гаджето-зависимые» пациенты. Бифокальные линзы (МИОЛ-Аккорд) имеют право быть имплантированы даже при ригидном зрачке.

Литература

1. Азнабаев Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты – Факоэмульсификация. М.: Август Борг, 2005. 136 с.

2. Арзамасцев А.А., Фабрикантов О.Л., Зенкова Н.А., Белоусов Н.К. Оптимизация формул для расчета ИОЛ // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2016. Т. 21, вып. 1. С. 208–213. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21- 1-208-213.

3. Буррато Л. Хирургия катаракты. Переход от экстракапсуляриой экстракции катаракты к факоэмульсификации, 1999. 474 с.

4. Иошин И.Э. Факоэмульсификация. М.: Апрель, 2012 104 с.

5. Князева Е.С., Кашперская Д.В. Интраоперационный мидриаз – поиск новых возможностей // Российский офтальмологический журнал. 2014. Т. 7, № 3. С. 15–18.

6. Нероев В.В. Анализ деятельности офтальмологической службы за 2016 год.

7. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. 944 с.

8. Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Поступаев А.В. Способ достижения медикаментозного мидриаза у пациентов с ригидным зрачком // Современные технологии в офтальмологии. 2014. Выпуск 2. С. 60–61.

9. Стахеев А.А., Балашевич Л.И. Новый метод расчета силы интраокулярных линз для пациентов с катарактой, перенесших ранее радиальную кератотомию // Офтальмохирургия. 2008. N 2. С. 26–33.

References

Aznabaev BM. Ul'trazvukovaya khirurgiya katarakty – Fakoemul'sifikatsiya [Ultrasonic Cataract Surgery - Phacoemulsification]. Moscow: Avgust Borg; 2005. Russian.

Arzamastsev AA, Fabrikantov OL, Zenkova NA, Belousov NK. Optimizatsiya formul dlya rascheta IOL [Homogeneous artificial neural network with a variable activation function of the neuron]. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 2016;21(1):208-13.
DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21- 1-208-213. Russian.

Burrato L. Khirurgiya katarakty. Perekhod ot ekstrakapsulyarioy ekstraktsii katarakty k fakoemul'sifikatsii [Cataract surgery. Transition from extracapsular cataract extraction to phacoemulsification]; 1999. Russian.

Ioshin IE. Fakoemul'sifikatsiya [Phacoemulsification]. Moscow: Aprel'; 2012. Russian.

Knyazeva ES, Kashperskaya DV. Intraoperatsionnyy midriaz – poisk novykh vozmozhnostey [Intraoperative mydriasis - finding new opportunities]. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2014;7(3):15-8. Russian.

Neroev VV. Analiz deyatel'nosti oftal'mologicheskoy sluzhby za 2016 god. Russian.

Oftal'mologiya: natsional'noe rukovodstvo [Ophthalmology: national leadership]. pod red. S.E. Avetisova E.A. Egorova, L.K. Moshetovoy, V.V. Neroeva, Kh.P. Takhchidi. Moscow: GEOTAR –Media; 2008. Russian.

Postupaeva NV, Sorokin EL, Postupaev AV. Sposob dostizheniya medikamentoznogo midriaza u patsientov s rigidnym zrachkom [Method for achieving medial mydriasis in patients with rigid pupil]. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2014;2:60-1. Russian.

Stakheev AA, Balashevich LI. Novyy metod rascheta sily intraokulyarnykh linz dlya patsientov s kataraktoy, perenesshikh ranee radial'nuyu keratotomiyu [A new method for calculating the strength of intraocular lenses for patients with cataract who had previously suffered radial keratotomy]. Oftal'mokhirurgiya. 2008;2:26-33. Russian.

10. Чупров А.Д., Ивонин К.С., Замыров А.А., Кудрявцева Ю.В. Оценка пространственно-контрастной чувствительности при артифакии // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6, №1. С. 54–57.

Chuprov AD, Ivonin KS, Zamyrov AA, Kudryavtseva YuV. Otsenka prostranstvenno-kontrastnoy chuvstvitel'nosti pri artifakii [Assessment of space-contrast sensitivity in artifacts]. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2013;6(1):54-7. Russian.

11. Alio J.L., Plaza-Puche A.B., Pinero D.P., Amparo F., Rodriguez-Pratz J.L., Avala M.J. Quality of life evaluation after implantation of 2 multifocal intraocular lens models and a monofocal model // J Cataract Refract Surg. 2011. Vol. 37. P. 638–648.
DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.10.056

Alio JL, Plaza-Puche AB, Pinero DP, Amparo F, Rodriguez-Pratz JL, Avala MJ. Quality of life evaluation after implantation of 2 multifocal intraocular lens models and a monofocal model. J Cataract Refract Surg. 2011;37:638-48.
DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.10.056

12. Calladine D., Evans J.R., Shah S., Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. 9. P. CD003169.

Calladine D, Evans JR, Shah S, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD003169.

13. De Vries N.E., Laurendeau C., Lafuma A., Berdeaux G., Nuijts R.M. Lifetime costs and effectiveness of ReSTOR compared with a monofocal IOL and Array-SA40 in the Netherlands // Eye (Lond). 2010. Vol. 24. P. 663–672.
DOI: 10.1038/eye.2009

De Vries NE, Laurendeau C, Lafuma A, Berdeaux G, Nuijts RM. Lifetime costs and effectiveness of ReSTOR compared with a monofocal IOL and Array-SA40 in the Netherlands. Eye (Lond). 2010;24:663-72. DOI: 10.1038/eye.2009

14. Gunvant P., Ablamowicz A., Gollamudi S. Predicting the necessity of LASIK enhancement after cataract surgery in patients with multifocal IOL implantation // Clin Ophthalmol. 2011. Vl. 5. P. 1281–1285.

Gunvant P, Ablamowicz A, Gollamudi S. Predicting the necessity of LASIK enhancement after cataract surgery in patients with multifocal IOL implantation. Clin Ophthalmol. 2011;5:1281-5.

15. Long-term uveal and capsular biocompatibility of a new accommodating intraocular lens / Kohl J.C., Werner L., Ford J.R. [et al.] // J Cataract Refract Surg. 2014. Vol. 40. P. 2113–2119.

Kohl JC, Werner L, Ford JR, et al. Long-term uveal and capsular biocompatibility of a new accommodating intraocular lens. J Cataract Refract Surg 2014; 40:2113-9.

16. Lundstrom M., Barry P., Henry Y., Rosen P., Stenevi U. Evidence-based guidelines for cataract surgery: guidelines based on data in the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery database // J Cataract Refract Surg. 2012. Vol. 38. P. 1086–1093.

Lundstrom M, Barry P, Henry Y, Rosen P, Stenevi U. Evidence-based guidelines for cataract surgery: guidelines based on data in the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery database. J Cataract Refract Surg. 2012;38:1086-93.

17. Mamalis N., Brubaker J., Davis D., Espandar L., Werner L. Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention – 2007 survey update // J Cataract Refract Surg. 2008. Vol. 34, №9. P. 1584–1591.

Mamalis N, Brubaker J, Davis D, Espandar L, Werner L. Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention – 2007 survey update. J Cataract Refract Surg. 2008;34(9):1584-91.

18. Survey Working Group of the Japanese Society of Cataract and Refractive Surgery Multifocal intraocular lens explantation: a case series of 50 eyes / Shimizu K., Kamiya K., Hayashi K. [et al.] // Am J Ophthalmol. 2014. Vol. 158, №2. P. 215–220.

Shimizu K, Kamiya K, Hayashi K, et al. Survey Working Group of the Japanese Society of Cataract and Refractive Surgery Multifocal intraocular lens explantation: a case series of 50 eyes. Am J Ophthalmol.2014;158(2):215-20.

19. Sunil Shah, Cristina Peris-Martinez, Thomas Reinhard, Paolo Vinciguerra. Visual Outcomes After Cataract Surgery: Multifocal Versus Monofocal Intraocular Lenses // Journal of Refractive Surgery. 2015. Vol. 31, №10. P. 658–666.

Sunil Shah, Cristina Peris-Martinez, Thomas Reinhard, Paolo Vinciguerra. Visual Outcomes After Cataract Surgery: Multifocal Versus Monofocal Intraocular Lenses. Journal of Refractive Surgery. 2015; 31(10):658-66.

20. Woodward M.A., Randleman J.B., Stulting R.D. Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation // J Cataract Refract Surg. 2009. Vol. 35, №6. P. 992–997.

Woodward MA, Randleman JB, Stulting RD. Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2009;35(6):992-7.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 66–73

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 66–73

УДК: 616.853 DOI: 10.12737/article_59c4a14758afc7.62433278

ПОКАЗАТЕЛИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ИХ СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р.А. ЗОРИН, В.А. ЖАДНОВ, М.М. ЛАПКИН

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

Аннотация. Изучение взаимосвязи между характеристиками моделируемой целенаправленной деятельности и долговременными прогнозом течения заболевания является актуальной задачей, но находящейся в стадии развития. Цель исследования является оценка взаимосвязи результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией и клинических особенностей течения заболевания. Было обследовано 75 практически здоровых лиц (контрольная группа) и 163 больных эпилепсией. Моделирование целенаправленной деятельности осуществлялось при помощи теста Шульте используемого в психофизиологии для оценки функции внимания. Для оценки особенностей течения заболевания у больных эпилепсией оценивалось среднее число комплексных парциальных и генерализованных (первично и вторично) приступов в течение 1 года предшествующего исследованию (по данным анамнеза) и в течение 4 месяцев после коррекции терапии, проводилась балльная оценка эмоциональных нарушений, когнитивных нарушений и уровня социальной адаптации. Для разделения исследуемых на группы использовался метод кластерного анализа (иерархических деревьев и *k*-средних), различия параметров между группами оценивались методом дисперсионного анализа для нескольких групп, при попарных сравнениях использовался критерий Манна-Уитни. Выделено 2 группы больных эпилепсией достоверно различающихся по характеристикам теста Шульте-Горбова, при этом группа 1 обозначена как «результативная», а группа 2 как «низко результативная». Выявлено преобладание пациентов с симптоматическими (структурно-метаболическими) формами эпилепсии в группе 2. Определяется достоверно более высокий уровень генерализованных судорожных приступов у больных эпилепсией из «низко результативной» группы; в этой же группе определяется более высокий уровень когнитивных нарушений и социальной дезадаптации. Представлены данные о различии уровня депрессии по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии», а также о когнитивных нарушениях (по шкалам *MMSE*, *FAB, MOCATEST*) в группах и шкале «Социальное функционирование» опросника *QOLIE*-31. Дополнительно представлены характеристики краткого опросника качества жизни ВОЗ в группах. Установлено, что неоднородность группы больных эпилепсией по характеристикам моделируемой целенаправленной деятельности ассоциирована с клиническими особенностями заболевания: при низкой результативности деятельности определяется большая резистентность приступов к проводимой антиконвульсантной терапии, а также более высокий уровень когнитивных нарушений и социальной дезадаптации. Предполагается, что недостаточность социальной адаптированности пациентов, выявляемая как при помощи опросников, так и при кратковременном моделировании целенаправленной деятельности может обусловливать большую вероятность реализации архаичных биологических моделей поведения в виде приступов.

Ключевые слова: эпилепсия, результативность целенаправленной деятельности, эпилептические приступы, эмоциональные нарушения, когнитивные нарушения, качество жизни, кластерный анализ.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 66–73
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 66–73

THE CHARACHTERISTICS OF RESULTS OF ACTIVITY IN PATIENTS WITH EPILEPSY AND AND THEIR RELATIONSHIP WITH OVER ILLNESS

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

Ryazan State acad. Pavlov Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russia,
e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

Abstract. The analysis of relationship between models of purposeful activity and long-time prognosis of course of disease is an actual direction, but while it is in a condition of development. The purpose of the study is to estimate the effectiveness of purposeful activity and the specificity of clinical course of disease in patients with epilepsy. 75 healthy people (control group) and 163 patients with epilepsy were observed; the estimation of anxiety and depression, cognitive function, quality of life by the questionnaire SF-36 and QOLIE-31 and number of seizures and anticonvulsants were established. Modeling of purposeful activity was carried out using Shulte test as a test of attention function in psychophysiology. Using cluster analysis (hierarchical trees, K-means) the patients with epilepsy were divided in 2 groups; the differences of parameters between groups of patients with different effectiveness was estimated using dispersion analysis for multiple groups and Mann-Whitney U-test for pair comparative analysis. The data of difference of characteristics of depression level (HADS), cognitive disorders (MMSE, FAB, MOCATEST), «Social function» (QOLIE-31), quality of life WHOQOL-BREF in groups of patients were presented. The heterogeneity of group of patients with epilepsy on the basis of characteristics of modeling activity is associated with clinical characteristics of disease: the low results in group are characterized by higher level of cognitive disorders, social disadaptation and resistance to the anticonvulsant therapy. We suggest that the insufficiency of social adaptation causes the higher probability of realization of archaic biological models in form of seizures.

Key words: epilepsy, efficiency of purposeful activity, epileptic seizures, emotional disorders, cognitive disorders, quality of life, cluster analysis.

Актуальность. Результативность деятельности входит в структуру понятия «эффективность» деятельности, представляющее собой отношение значимости достигнутого результата и затрат на его реализацию [5]. Понятие эффективности деятельности значимо как для физиологии, так и для патологии [10], в том числе для клинической неврологии и эпилептологии, при этом снижение результативности поведенческой деятельности является основным фактором дезадаптации пациентов, а возможно и механизмом переключения физиологических феноменов в патологические. Предполагается наличие взаимосвязи между характеристиками деятельности в относительно короткие временные промежутки («квант» поведения по К.В. Судакову) [9] и поведением индивидуума на больших временных масштабах [14], что представляет особый интерес для эпилептологии, особенно в аспекте решения актуального вопроса определения течения эпилепсии [1,2,8].

Цель исследования – оценка взаимосвязи результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией и клинических особенностей течения заболевания.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 238 человек; из них 75 практических здоровых человека и 163 больных эпилепсией. Среди практически здоровых лиц 42 мужчины и 33 женщин; средний возраст составил 33,1 лет, стандартная ошибка средней 0,56 лет. Средний возраст больных эпилепсией составил 35,8 лет, стандартная ошибка средней 1,08 лет, из них 84 мужчины и 79 женщин. В группу практически здоровых включались лица в возрасте от 18 до 75 лет, подписавшие договор информированного согласия, способные после предварительной инструкции выполнять тестовые задания исследования; к критериям исключения относились беременность, наличие заболеваний или травм нервной системы в анамнезе, наличие эпилептических приступов в анамнезе, приём нейротропных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование; заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической, симптоматической и криптогенной формами заболевания;

тип приступов устанавливался в соответствии с диагностической схемой верификации эпилептических приступов, с учётом предложений по обновлению классификации [4,13,18]; включались пациенты, имеющие как минимум 1 приступ в течение 1 года, предшествующего обследованию, подписавшие договор информированного согласия, способные после предварительного инструктирования выполнить протокол обследования; критериями исключения являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Симптоматическая (структурно-метаболическая) форма эпилепсии установлена у 91 пациента, криптогенная (вероятно-симптоматическая) форма эпилепсии у 62 больных, у 10 пациентов установлен диагноз генерализованной идиопатической юношеской миоклонической эпилепсии. Среди локализационно-обусловленных форм эпилепсии височная эпилепсия диагностирована у 77 пациентов, лобная эпилепсия у 76 пациентов.

Моделирование целенаправленной деятельности осуществлялось при помощи теста Шульте, используемого в психофизиологии для изучения функции внимания, с применением программы «НС-Психотест» (Иваново, ООО «Нейрософт»). В качестве показателей результативности деятельности оценивались среднее время выполнения пробы, среднее время выбора одного числа, общее число ошибок, среднее число ошибок, интервал времени перед ошибочным ответом, интервал времени после ошибочного ответа.

У больных эпилепсией оценивалось среднее общее число приступов за 1 месяц в течение 1 года предшествующего обследованию, среднее число комплексных парциальных приступов (фокальных моторных приступов с автоматизмами) за 1 месяц, среднее число генерализованных (первично и вторично) приступов за 1 месяц, а также число принимаемых (после коррекции терапии) антиконвульсантов. Средний возраст начала заболевания составил 22,8 лет, стандартная ошибка средней 1,26 лет; средняя длительность заболевания до момента исследования составила 10,8 лет, стандартная ошибка средней 0,91 лет.

Проводилась балльная оценка эмоциональных, когнитивных нарушений, уровня социальной адаптации. Для исследования эмоциональной сферы заполнялась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» с оценкой уровня тревоги и депрессии (Т *HADS* и Д *HADS* соответственно). Когнитивные нарушения оценивались при помощи краткой *шкалы оценки психического статуса* (*MMSE*) и батареи тестов для оценки лобной дисфункции (*Frontal Assesment Battery – FAB*) [16], характеризующей лобные регуляторные нарушения. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*MOCATEST*) [17] применялась как параллельный тест. Показатели качества жизни исследовались как критерий уровня социальной адаптации пациентов. Использовались опросники SF-36 и *QOLIE*-31 (*Quality of Life in Epilepsy Inventory*) [12,15]. Критерии, используемые для оценки, представлены ниже: 0 баллов по сфере «Эмоциональные нарушения» соответствовал уровень тревоги или депрессии по шкале *HADS* 0-3 балла; 1 баллу – тревога или депрессия по шкале *HADS* 4-6 баллов; 2 баллам – тревога или депрессия по *HADS* более 6 баллов, а также наличие субъективных жалоб на тревогу, депрессию у пациентов или психотических эпизодов, связанных с эпилепсией в анамнезе. При оценке когнитивных нарушений 0 баллов соответствовал уровень *MMSE* от 30 до 27 баллов или *FAB* 17-18 баллов; 1 баллу – *MMSE* 24-26 баллов или *FAB* 15-16 баллов; 2 баллам уровень *MMSE* менее 24 или *FAB* менее 15 баллов. Оценка социальной адаптации предполагала выделение 0 баллов при оценке шкалы «Ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» (*RF*) опросника *SF*-36 от 100 до 75 баллов или субсферы «Социальное функционирование» (*SF*) опросника *QOLIE*-31 от 100 до 80 баллов; 1 балла при оценке шкалы *RP* опросника *SF*-36 от 74 до 40 баллов, субсферы *SF QOLIE*-31 от 79 до 55 баллов, 2 баллов при оценке шкалы *RF SF*-36 менее 40 баллов, субсферы *SF QOLIE*-31 менее 55 баллов.

В качестве дополнительного теста оценки качества жизни пациентов проводилось исследование при помощи опросника качества жизни ВОЗ КЖ-26 (сокращённая версия), состоящего из 26 пунктов. Оценивалась характеристика сфер «Физическое и психологическое благополучие», «Самовосприятие», «Микросоциальная поддержка», «Социальное благополучие», при этом больший уровень баллов соответствовал более высокому качеству жизни по данным шкалам.

Для решения задачи классификации испытуемых применялись 2 метода кластерного анализа: иерархический кластерный анализ (метод иерархического дерева) для принятия решения о числе групп на которое целесообразно разбить исходное множество испытуемых и метод *K*-средних [6,7]. Для оценки расстояния между кластерами был использован квадрат евклидового расстояния, определённый с использованием стандартизированных значений, как дистанционная мера. Процесс определения количества кластеров устанавливался при помощи анализа графика пошагового изменения межкластерного расстояния (график схемы объединения), по тому этапу, где расстояние между кластерами увеличивалось скачкообразно. В качестве оптимального определялось число кластеров равное разности количества наблюдений и количества шагов, после которого происходило скачкообразное увеличение расстояния. Метод *K*-средних использовался для дальнейшего изучения различия показателей в кластерах, основываясь на выделенном исходно числе кластеров. Проводилась идентификация элементов, входящих в кластеры, оценивалась описательная статистика для каждого кластера, расстояние между кластерами. Для описательной характеристики подгрупп пациентов применялись медиана (*Me*), верхний (*UQ*) и нижний квартиль (*LQ*). Различия между группами оценивались методом дисперсионного анализа при помощи непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (*H*), при последующих попарных сравнениях использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (*U*), при множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони (уровень значимости альфа (0,05)/число сравнений). При сравнении частоты признаков в группах использовались таблицы 2×2 и критерий хи-квадрат.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ *Statistica* 10.0 *Ru*.

Результаты и их обсуждение. Показатели теста Шульте были использованы как критерии разделения исходной группы пациентов на подгруппы, методом иерархического анализа была проанализирована структура исходного множества данных (рис. 1).

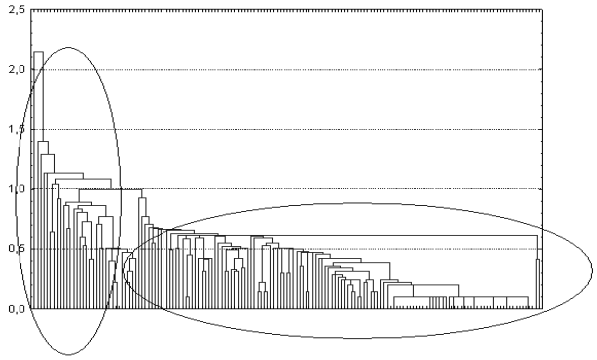


Рис. 1. Иерархические деревья распределения больных эпилепсией на группы с различной результативностью деятельности

При оценке графика пошагового изменения межкластерного расстояния выделено 2 группы исследуемых, страдающих эпилепсией. Методом *K*-средних в 2 группы были объединены пациенты с различной результативностью деятельности (рис. 2).

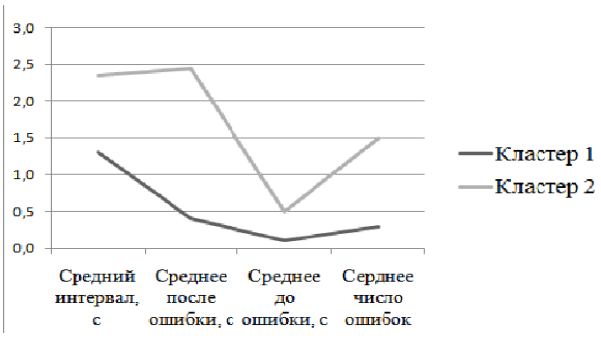


Рис. 2. Показатели теста Шульте в группах пациентов с эпилепсией с различной результативностью деятельности. Показатели группы 1 обозначены чёрной линией, показатели группы 2 – серой линией

Различия показателей теста между группами оценены методом дисперсионного анализа при помощи критерия Краскела-Уоллиса, попарные сравнения проведена с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, результаты представлены в табл. 1.

Выявлены достоверные различия показателей между группами, при этом наибольшее время межударного интервала, время после ошибочного ответа, до ответа, а также среднее число ошибок выявлено в группе 2 пациентов с эпилепсией; различия между группами больных эпилепсией достоверны (для среднего интервала реакции U=724; p=0,001; для времени выбора после ошибки U=1018, p=0,001; времени

выбора до ошибки *U*=1099; *p*=0,0001; среднего числа ошибок *U*=1225, *p*=0,001).

Таблица 1

Различия показателей теста Горбова-Шульте в подгруппах

Показатели	Контрольная группа			Эпилепсия 1			Эпилепсия 2			*H*	*p*
	Me	*LQ*	*UQ*	*Me*	*LQ*	*UQ*	*Me*	*LQ*	*UQ*		
Средний интервал, с	1,1	1,0	1,3	1,3	1,2	1,7	2,4	1,9	2,5	110	0,001
Время после ошибки, с	0,5	0,0	1,2	0,4	0,0	0,9	2,5	1,0	2,5	50,9	0,001
Время до ошибки, с	0,3	0,0	0,6	0,1	0,0	0,3	0,5	0,2	1,1	46,9	0,001
Среднее число ошибок	0,4	0,2	1,0	0,3	0,0	1,0	1,5	0,8	4,0	40,5	0,001

При анализе различий по показателям теста Шульте между группой практически здоровых лиц и группой 1 больных эпилепсией выявлен достоверно больший средний интервал выбора, но более короткий интервал времени восстановления после ошибочного ответа у больных эпилепсией, достоверных различий по числу ошибок между данными группами выявлено не было.

При описании различий в формах эпилепсии в группах с различной результативностью деятельности установлены следующие особенности: в кластере 1 симптоматические формы эпилепсии встречаются в 46% случаев, в кластере 2 в 72% (различия достоверны, критерий хи-квадрат 10,02, *p*=0,0016); криптогенные формы эпилепсии обнаруживались в кластере 1 в 48% случаев, в кластере 2 в 22% (различия статистические достоверны, критерий хи-квадрат 11,12, *p*=0,0009); идиопатические формы эпилепсии в кластере 1 встречались в 4% случаев, в кластере 2 в 6%, достоверных различий по частоте данной формы не выявлено. Достоверных различий встречаемости локализационно-обусловленных форм эпилепсии между подгруппами не выявлено.

В табл. 2 представлены различия клинических и психолого-социальных характеристик групп больных эпилепсией с различной результативностью деятельности.

В группе 2 больных эпилепсией определяется более высокий уровень среднего числа генерализованных приступов после коррекции терапии, более высокий уровень когнитивных нарушений и социальной дезадаптации.

Таблица 2

Клинические и психолого-социальные характеристики групп больных эпилепсией с различной результативностью деятельности

Показатели	Группа 1 больных эпилепсией			Группа 2 больных эпилепсией			*U*	*p*
	Me	*LQ*	*UQ*	*Me*	*LQ*	*UQ*		
Среднее число КПП до коррекции терапии, 1 месяц	0,43	0,00	0,83	0,64	0,00	1,00	2720	0,299
Среднее число ГП до коррекции терапии, 1 месяц	0,41	0,08	1,00	0,33	0,16	2,00	2869	0,751
Число принимаемых антиконвульсантов	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2507	0,145
Среднее число КПП в 1 месяц после коррекции терапии	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	1929	0,151
Среднее число ГП в 1 месяц после коррекции терапии	0,05	0,00	0,10	0,20	0,00	0,30	1736	0,041
Эмоциональные нарушения, баллы	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2856	0,952
Когнитивные нарушения, баллы	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1549	0,001
Социальная дезадаптация, баллы	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1733	0,001

Примечание: ГП – генерализованные приступы, КПП – комплексные парциальные приступы

В табл. 3 представлены характеристики эмоциональной сферы, когнитивных нарушений, а также шкалы качества жизни, характеризующие показатели социальной адаптации пациентов, что позволяет проанализировать особенности данных сфер у пациентов с эпилепсией.

Таблица 3

Показатели тревоги и депрессии, когнитивных нарушений и качества жизни в группе пациентов с эпилепсией с различной результативностью деятельности

Показатели	Группа 1			Группа 2			*Z*	*p*
	Me	*LQ*	*UQ*	*Me*	*LQ*	*UQ*		
Т *HADS*, баллы	5	3	8	6	4	10	449	0,681
Д *HADS*, баллы	4	3	7	6	4	8	341	0,047
MMSE, баллы	29	27	30	28	25	29	732	0,038
FAB, баллы	17	16	18	15	14	17	583	0,001
MOCATEST, баллы	28	27	29	26	23	28	582	0,001
RP SF-36	75	25	100	50	25	75	949	0,147
SF QOLIE-31	80	60	95	46	40	70	291	0,001

Примечание: Т – тревога, Д – депрессия

Выявлен достоверно более высокий уровень депрессии по шкале *HADS* и уровень когнитивных расстройств по шкалам *FAB, MOCATEST*, а также низкий уровень социального функционирования в группе 2 пациентов с эпилепсией.

При анализе результатов исследования качестве жизни при помощи краткого опросника ВОЗ (табл. 4) определяются достоверные различия между группами по характеристикам сферы 3 («микросоциальная поддержка») с наименьшими значениями показателей в группе 2 больных эпилепсией. Различия по характеристикам данной сферы достоверны между группами больных с различной результативностью деятельности (U=518; с поправкой Бонферрони p=0,015).

Таблица 4

Показатели краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни в группах исследуемых

Показатели	Контрольная группа			Эпилепсия 1			Эпилепсия 2			*H*	*p*
	Me	*LQ*	*UQ*	*Me*	*LQ*	*UQ*	*Me*	*LQ*	*UQ*		
Физическое и психологическое благополучие	44	38	50	44	44	56	44	31	56	3,7	0,154
Самовосприятие	56	44	69	56	44	69	50	25	63	2,9	0,227
Микросоциальная поддержка	75	56	81	69	56	81	56	38	69	9,3	0,010
Социальное благополучие	63	56	75	63	56	75	60	47	69	1,52	0,466

Таким образом, успешное решение задачи кластеризации отражает неоднородность группы больных эпилепсией по исследуемым характеристикам результативности моделируемой целенаправленной деятельности [11] при этом группа 1 больных эпилепсией может быть обозначена как «результативная», а группа 2 как «низко результативная». Различия результативности между группами больных эпилепсией определяются как по среднему темпу моделируемой деятельности, так и по числу ошибочных ответов и среднему времени ошибки до и после ответа, то есть не только по скоростным характеристикам деятельности, но и уровню контроля над ошибками. Важно, что в группе больных эпилепсией 1 определяется более быстрое восстановление после ошибочного ответа по сравнению с контрольной группой, что указывает на возможность компенсаторной мобилизации резервов в данной группе.

Преобладание симптоматических форм эпилепсии в «низко результативной» группе больных эпилепсией отражает роль структурных повреждение в недостаточности обеспечения целенаправленной деятельности у больных эпилепсией [2,3]. Высокий уровень депрессии, когнитивных нарушений, социальной дезадаптации в группе больных эпилепсией имеет двойственную интерпретацию, отражая с одной стороны патологическое влияние эпилептогенного очага на когнитивные и интегративные функции головного мозга, а с другой психофизиологическую реакцию больного на дезадаптирующее расстройство. Возможно рассмотрение данных проблем и с позиции комплаентности пациентов, так как «включенность» пациентов предложенную модель целенаправленной деятельности может характеризовать и отношение пациентов к диагностическим процедурам и проводимой терапии. В целом недостаточность социального контура функционирования у пациентов с эпилепсией ассоциирована с неблагоприятным течение заболевания, что отражается в большей вероятность реализации архаических биологических моделей поведения в виде приступа.

Выводы:

1) Исследуемая группа больных эпилепсией неоднородна по характеристикам результативности моделируемой деятельности с возможностью выделения «результативной» и «низко результативной» подгрупп.

2) Низкая результативность моделируемой деятельности ассоциирована с преобладанием симптоматических форм эпилепсии.

3) Клинические особенности течения заболевания при низкой результативности деятельности характеризуется высоким уровнем генерализованных судорожных приступов, резистентностью к проводимой противосудорожной терапии; нарушением когнитивных функций и социальной дезадаптацией, что отражает неблагоприятное течение заболевания.

Литература

1. Калинин В.А., Якунина А.В., Повереннова А.В. Закономерности течения эпилепсии в разные воз-

References

Kalinin VA, Yakunina AV, Poverennova AV. Zakonomernosti techeniya epilepsii v raznye vozrastnye pe-

растные периоды // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. S1. С. 26–30.

2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. 720 с.

3. Кривцова А.Ю., Жаднов В.А. Сравнительная характеристика структурно-функциональной организации больных эпилепсией с различными типами приступов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. № 4. С. 107–112.

4. Кросс Дж.Х. Обновление классификации // Конференция с международным участием «Современная эпилептология» / под общ. ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт: материалы. Санкт-Петербург, 23-25 мая 2011. М.: АПКИППРО, 2011. С. 189–200.

5. Лапкин М.М. Индивидуальные особенности животных и человека в системной организации целенаправленного поведения // Материалы VII Павловских научных чтений, посвящённых 160-летию со дня рождения И.П. Павлова. Рязань, 2009. С. 21–39.

6. Леончик Е.Ю., Савастру О.В. Кластерный анализ: терминология, методы, задачи. Одесса: ОНУ им. И.И. Мечникова, 2007. 48 с.

7. Миркин Б.Г. Методы кластер-анализа для поддержки принятия решений: обзор. М.: Изд. дом Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», 2011. 88 с.

8. Прусаков В.Ф., Уткузова М.А., Белоусова М.В., Сивкова С.Н. Эпилепсия у детей: течение, прогноз и вопросы реабилитации // Практическая медицина. 2009. № 6 (38). С. 27–30.

9. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.

10. Уланова Н.Н. Подходы к пониманию здоровья // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. № 1. С. 56–61.

11. Хромушин В.А., Еськов В.М., Хетагурова А.К. Инновационные методы анализа, обработки и управления информацией в практике здравоохранения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-2.pdf (дата обращения: 14.03.2016). DOI: 10.12737/18446.

riody [The patterns of epilepsy in different age periods]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2015;1:26-30. Russian.

Karlov VA. Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey [Epilepsy in children and adults, women and men: A guide for doctors]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2010. Russian.

Krivtsova AYu, Zhadnov VA. Sravnitel'naya kharakteristika strukturno-funktsional'noy organizatsii bol'nykh epilepsiey s razlichnymi tipami pristupov [Comparative characteristics of the structural and functional organization of epilepsy patients with different types of seizures]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012;4:107-12. Russian.

Kross Dzh.Kh. Obnovlenie klassifikatsii // Konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennaya epileptologiya» [Updating the classification // Conference with international participation "Modern epileptology"]. pod obshch. red. E.I. Guseva, A.B. Gekht: materialy. Sankt-Peterburg, 23-25 maya 2011. Moscow: APKIPPRO; 2011. Russian.

Lapkin MM. Individual'nye osobennosti zhivotnykh i cheloveka v sistemnoy organizatsii tselenapravlennogo povedeniya // Materialy VII Pavlovskikh nauchnykh chteniy, posvyashchennykh 160-letiyu so dnya rozhdeniya I.P. Pavlova. Ryazan'; 2009. Russian.

Leonchik EYu, Savastru OV. Klasternyy analiz: terminologiya, metody, zadachi [Cluster analysis: terminology, methods, tasks]. Odessa: ONU im. I.I. Mechnikova; 2007. Russian.

Mirkin BG. Metody klaster-analiza dlya podderzhki prinyatiya resheniy: obzor [Cluster Analysis Methods for Decision Support: An Overview]. Moscow: Izd. dom Natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta «Vysshaya shkola ekonomiki»; 2011. Russian.

Prusakov VF, Utkuzova MA, Belousova MV, Sivkova SN. Epilepsiya u detey: techenie, prognoz i voprosy reabilitatsii [Epilepsy in children: course, prognosis and rehabilitation issues]. Prakticheskaya meditsina. 2009;6(38):27-30. Russian.

Sudakov KV, Umryukhin PE. Sistemnye mekhanizmy emotsional'nogo stressa [Systemic mechanisms of emotional stress]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.

Ulanova NN. Podkhody k ponimaniyu zdorov'ya [Approaches to understanding health]. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2013;1:56-61. Russian.

Khromushin VA, Es'kov VM, Khetagurova AK. Innovatsionnye metody analiza, obrabotki i upravleniya informatsiey v praktike zdravookhraneniya [Innovative methods of analyzing, processing and information management in health system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2013 Mar 14];1:[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-2.pdf.

12. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory / Cramer J.A. [et al.] // Epilepsia. 1998. Vol. 39, № 1. P. 81–88.

DOI: 10.12737/18446.
Cramer JA, et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. Epilepsia. 1998;39(1):81-8.

13. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE. Task force on classification and terminology // Epilepsia. 2001. Vol. 38, № 6. P. 796–803.

Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE. Task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;38(6):796-803.

14. Kaffashi F. Variability analysis&Its application to physiological time series data. Cleveland: Case Western Reserve University, 2007. 124 p.

Kaffashi F. Variability analysis&Its application to physiological time series data. Cleveland: Case Western Reserve University; 2007.

15. Sf-36 Healh Survey. Manual and Interpretation Guide / Ware J.E. [et al.]. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000. 150 p.

Ware JE, et al. Sf-36 Healh Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2000.

16. The FAB: A Frontal Assesment Battery at bedside / Dubois B. [et al.] // Neurology. 2000. Vol. 55, № 11. P. 1621–1626.

Dubois B, et al. The FAB: A Frontal Assesment Battery at bedside. Neurology. 2000;55(11):1621-6.

17. The Monreal Cognitive Assesment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Nasreddine Z.S. [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. 2005. Vol. 53, № 4. P. 695–699.

Nasreddine ZS, et al. The Monreal Cognitive Assesment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(4):695-9.

18. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Comission on Classification and Terminology 2005-2009 / Berg A.T. [et al.] // Epilepsia. 2010. Vol. 51, № 4. P. 676–685.

Berg AT, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Comission on Classification and Terminology 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 74–82

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 74–82

УДК: 616.005 DOI: 10.12737/article_59c4a25d2386e5.90646161

РАЗРАБОТКА РЕШАЮЩЕГО ПРАВИЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ЭКГ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДОСМОТРОВ

Н.А. РУДНИКОВА[*,**], П.В. СТРУЧКОВ[*,**], Ю.Г. ЛИПКИН[***], С.П. ЩЕЛЫКАЛИНА[***], О.С. ЦЕКА[*,**], А.В. ПОТЕМКИН[*,**], Е.О. ЦЕКА[*]

[*]*ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России, Москворечье ул., 16, Москва, 115409, Россия*
[**]*ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Волоколамское ш., 91, Москва, 125310, Россия*
[***]*ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия*

Аннотация. Практическое применение анализа вариабельности сердечного ритма для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний затруднительно из-за отсутствия эффективного алгоритма. С целью разработки решающего правила проанализированы результаты обследования 192 пациентов. Из них без ранее зарегистрированных диагнозов ИБС и/или АГ – 90 человек (46,9%). Верификация проводилась с использованием холтеровского 24-часового мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования АД, эхокардиографии, УЗ исследования сосудов. Оценку функционального состояния с учетом особенностей регуляции сердечно-сосудистой системы обследованных проводили при фоновой записи кардиоинтервалограмм на 5-ти минутных участках записи и при проведении активной ортостатической пробы: всего 141 параметр, в том числе 84 введенных авторами расчетных показателей. Отмечены статистически значимые отличия (p<0,05) показателей пациентов с признаками сердечно-сосудистых заболеваний, и без таковых по 83 параметрам. По результатам *ROC*-анализа наиболее чувствительным и специфичным в оценке функционального состояния является показатель вагусной активности, определяемый из межинтервальных различий при фоновой записи *RMSSD*. Площадь под графиком *ROC*-кривой для показателя *RMSSD* фоновой записи составила 0,193 (с 95% доверительным интервалом с диапазоном от 0,129 до 0,257). С использованием *ROC*-анализа и логистической регрессии выработано классифицирующее правило, основанное на показателе *RMSSD* фоновой записи кардиоинтервалограмм и изменении моды (*Mo*) длительности *RR*-интервалов при проведении ортостатической пробы выраженном в процентном эквиваленте (показатель *dMo_%*). Разработанное правило позволяет выявлять пациентов с высоким риском кардиоваскулярной патологии с чувствительностью 72% и специфичностью 74%. Результаты работы позволяют рекомендовать применение кардиоинтервалографии при массовых обследованиях для выявления лиц с кардиоваскулярной патологией и определения очередности углубленного обследования пациентов для уточнения диагноза.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, вариабельность сердечного ритма, ранняя диагностика, медосмотр, алгоритм для скрининга

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 74–82
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 74–82

DEVELOPMENT OF THE DECISIVE RULE FOR EVALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM BASED ON COMPUTER ANALYSIS OF ECG FOR MEDICAL EXAMINATIONS

N.A. RUDNIKOVA[*,**], P.V. STRUCHKOV[*,**], Y.G. LIPKIN[***], S.P. SHCHELYKALINA[***], O.S. TSEKA[*,**], A.V. POTEMKIN[*,**], E.O. TSEKA[*]

[*]*Clinical Hospital № 85 of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moskvorechye St., 16, Moscow, 115409, Russia*
[**]*Institute for Advanced Studies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Volokolamskoye sh., 91, Moscow, 125310, Russia*
[***]*Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova», st. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia*

Abstract. The practical application of the heart rate variability (HRV) analysis for cardiovascular disease (CVD) screening is difficult due to lack of the effective algorithm. For the decisive rule development based on the HRV for revealing people with heart and vascular lesions, typical for coronary heart disease and hypertension, the clinical data of 192 patients were studied, of whom 90 people (46.9%) were without previously registered diagnoses of ischemic heart disease and / or hypertension. CVD verification was made using 24-hour Holter ECG monitoring (HM), BP monitoring (ABPM), echocardiography, vascular ultrasound studies. The evaluation of the functional state was performed using HRV parameters in cardiointervalography (CIG) background record on the 5-minute-recorded portions and during active orthostatic test (AOT): overall 141 parameter, including 84 introduced by the authors calculated indexes (the singularity of the patient's cardiovascular system (CVS) was taken into account). Statistically significant difference ($p < 0,05$) of HRV parameters for patients with cardiovascular symptoms and without them revealed for 83 parameters. As a result of the ROC-analysis the most sensitive and specific in the functional state of the cardiovascular system assess is a measure of vagal activity, determined from the interval differences at CIG background record, - RMSSD. The area under the ROC-curve graph for the background recording RMSSD index was 0,193 (95% confidence interval with a range from 0,129 to 0,257). Using ROC-analysis and logistic regression classifying rule based on the parameter of the background recording CIG: RMSSD and mode change (Mo) of RR-intervals duration in process of AOP expressed in percentage (parameter dMo_%) developed. The authors rule allows to reveal high risk of cardiovascular disease patients with 72% of sensitivity and 74% of specificity.

The results allow recommending the application of the HRV evaluation cardiointervalography during mass screening for the revealing persons with cardiovascular pathology and prioritizing such patients for the in-depth examination and correct diagnosis elaboration.

Key words: cardiovascular diseases, heart rate variability, early diagnosis, medical examination, algorithm for screening.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и, в первую очередь, *ишемическая болезнь сердца* (ИБС) и *артериальная гипертония* (АГ), играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. По данным Минздрава РФ в 2015 году смертность от болезней системы кровообращения составила 48,4% занимая первое место в структуре причин смерти населения и в 3 раза превосходя новообразования [14]. Длительное протекание ИБС и АГ без ярких клинических проявлений ведет к позднем их выявлению. Почти в половине случаев остановка сердца происходит у лиц без известных заболеваний сердца, однако большинство из них при этом имеет недиагностированную ИБС [12]. Поэтому наиболее эффективным способом снижения смертности от ССЗ в общей популяции является ранняя диагностика.

Проведение массовых осмотров населения позволяет существенно повысить выявление социально значимых заболеваний начать лечение и реабилитацию на более ранних стадиях. Для скрининга ССЗ, используется *электрокардиография* (ЭКГ) [7,8] – относительно недорогой неинвазивный метод исследования *сердечно-сосудистой системы* (ССС). В последние годы все больше внимания уделяется методам, основанным на компьютерном анализе ЭКГ. Компьютерная обработка позволяет значительно ускорить получение результатов иссле-

дования, и обеспечить принципиально новую электрофизиологическую информацию, по сравнению со стандартным контурным анализом ЭКГ-сигнала [2]. Одним из таких методов является анализ *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) с помощью *кардиоинтервалографии* (КИГ).

Анализ ВСР состоит в оценке изменчивости продолжительности интервалов *RR* последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени [15]. Изменение ритма сердца – универсальная оперативная реакция организма в ответ на любое воздействие внешней среды. Колебание длительности *RR*-интервалов формируется под влиянием нервных и гуморальных механизмов регуляции [1,15]. Оценить функциональное состояние ССС с учетом баланса регуляторных механизмов позволяют показатели ВСР. Это важное преимущество метода, так как развитию органной патологии предшествуют нарушения в регуляции работы органов и систем.

Данный метод эффективен в оценке риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, а также в оценке и прогнозировании функционального состояния организма в спортивной и космической медицине [3,5,10]. Изменения автономной иннервации часто предшествуют сердечным аритмиям, и изучение ее состояния, в частности методом КИГ, может быть использовано для выявления больных с повышенным риском развития различных нарушений ритма сердца, в том числе и фатальных [6,15].

Несмотря на большое количество данных, показывающих значимость анализа ВСР у лиц с кардиоваскулярной патологией [4,9,10,11,13], практическое его применение при массовых обследованиях затруднительно из-за большого числа параметров, описывающих ВСР, и отсутствия эффективного алгоритма для скрининга ИБС и АГ.

Цель исследования – разработать решающее правило для выявления лиц с поражением сердца и сосудов, характерных для ИБС и АГ, на основе оценки вариабельности сердечного ритма методом кардиоинтервалографии.

Материалы и методы исследования. *Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.* Исследованы 192 человека (128 мужчин и 64 женщины) в возрасте от 25 до 70 лет (медиана – 54 года). Обязательным условием для включения пациента в исследование было наличие синусового ритма на момент регистрации ЭКГ и отсутствие значимой эктопической активности (менее 10% от общего числа зарегистрированных кардиокомплексов) [15]. Исследование сплошное, поперечное. Клинический диагноз устанавливался терапевтом или кардиологом поликлиники. 102 человека имели ранее зарегистрированный кардиологический диагноз: АГ I-III степени у 65% (66 человек); ИБС, стенокардия напряжения I-II функционального класса, сердечная недостаточность 1-2 функционального класса по *NYHA* (постинфарктный кардиосклероз в 4 случаях) у 14% и ИБС в сочетании с АГ I-III степени (постинфарктный кардиосклероз в 2 случаях) у 21,5% (22 человека). Без ранее зарегистрированных диагнозов ИБС и/или АГ – 90 человек (46,9%).

Критерии исключения: инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес. до начала исследования; сахарный диабет типа I или декомпенсация сахарного диабета типа II; стабильные нарушениями проводимости; острые воспалительные и инфекционные заболевания; онкологические заболевания в анамнезе.

Всем проводили ЭКГ покоя в 12 отведениях, анализ ВСР в покое и при проведении *активной ортостатической пробы* (АОП). Для выявления структурно-функциональных изменений сердца и крупных сосудов, характерных для ИБС и АГ, всем проведено углубленное обследование с использованием методов: *холтеровского мониторирования* (ХМ), *эхокардиографии* (ЭхоКГ), *триплексного сканирования магистральных артерий головы* (ТСМАГ) и *суточного мониторирования* АД (СМАД).

Регистрацию ЭКГ сигнала проводили на приборе «Поли-Спектр - 8» (компания Нейрософт, г. Иваново, Россия). Программное обеспечение данного аппарата производит автоматический анализ ВСР с построением *кардиоинтервалограммы* (КИГ), расчетом параметров статистического и спектрального анализов, вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому. Анализ ВСР, основанный на показателях статистического анализа, спектрального анализа, вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому проводили на «коротких» 5-ти минутных участках ЭКГ.

В работе изучены следующие показатели ВСР (при проведении фоновой записи и при

ортостатической пробе):

– *частота пульса* (ЧСС), 7 показателей статистического анализа [*RRmin, RRmax, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, CV*];

– 14 показателей спектрального анализа [*TF*, абс. значения *HF, LF, VLF*, процентное значение от общего спектра мощности *HF%*, *LF%*, *VLF%*, нормализованные значения *LFn* и *HFn*, индексы, характеризующие вагосимпатическое отношение и уровень централизации регуляции сердечного ритма (*LF/HF, HF/LF, VLF/HF, LF/VLF, IC*)];

– 6 показателей вариационной пульсометрии по Баевскому [*Mo, Amo, индекс напряжения* (ИН), индексы, характеризующие вагосимпатическое отношение и уровень централизации регуляции сердечного ритма (ВР, ИВР, ПАПР)];

– показатель *K*30/15, характеризующий переходный процесс и адаптационные возможности организма к новым условиям при проведении АОП;

Также рассмотрены 84 расчетных показателя, предложенных авторами, которые отражали изменение основных показателей вегетативного статуса пациента при фоновой записи (28 показателей) и при проведении АОП:

– изменение показателя при проведении АОП:

а) разница значения показателя при проведении ортопробы (показатель_о) и значения показателя при фоновой записи (показатель_ф): *ΔSDNN = SDNN_o-SDNN_ф [ΔЧСС, ΔRRmin, ΔRRmax, ΔRRNN, ΔSDNN, ΔRMSSD, ΔpNN50, ΔCV, ΔTF, ΔHF, ΔLF, ΔVLF, ΔHF%, ΔLF%, ΔVLF%, ΔLFn, ΔHFn, ΔLF/HF, ΔHF/LF, ΔVLF/HF, ΔLF/VLF, ΔIC, ΔMo, ΔAmo,* ΔИН, ΔВР, ΔИВР, ΔПАПР];

б) отношение значения показателя при проведении ортопробы (показатель_о) к значению показателя при фоновой записи показатель_ф): *SDNN_p = SDNN_o/SDNN_ф [ЧСС_p, RRmin_p, RRmax_p, RRNN_p, SDNN_p, RMSSD_p, pNN50_p, CV_p, TF_p, HF_p, LF_p, VLF_p, HF%_p, LF%_p, VLF%_p, LFn_p, HFn_p, LF/HF_p, HF/LF_p, VLF/HF_p, LF/VLF_p, IC_p, Mo_p, Amo_p*, ИН_*p*, ВР_*p*, ИВР_*p*, ПАПР_*p*];

– изменение показателя при проведении АОП в процентом соотношении к исходному значению при фоновой записи *dSDNN_%* = (*SDNN_o-SDNN*_ф)/*SDNN*_ф×100% [*dЧСС_%, dRRmin_%, dRRmax_%, dRRNN_%, dSDNN_%, dRMSSD_%, dpNN50_%, dCV_%, dTF_%, dHF_%, dLF_%, dVLF_%, dHF%_%, dLF%_%, dVLF%_%, dLFn_%, dHFn_%, dLF/HF_%, dHF/LF_%, dVLF/HF_%, dLF/VLF_%, dIC_%, dMo_%, dAmo_%, d*ИН_%, *d*ВР_%, *d*ИВР_%, *d*ПАПР_%].

Всего в работе изучен 141 показатель ВСР.

Учитывая выраженность изменений сердца и сосудов, сформировали две группы пациентов. При наличии хотя бы одного признака по данным ХМ или СМАД в сочетании с хотя бы одним признаком при ЭхоКГ или ТСМАГ, представленных в табл. 1, пациента относили в *группу высокого кардиоваскулярного риска* (ГВКВР). При отсутствии данных изменений пациента относили в *группу низкого кардиоваскулярного риска* (ГНКВР). ГВКВР включала 121 пациента (81 мужчина и 40 женщин), ГНКВР – 71 пациента (47 мужчин и 24 женщины). При формировании групп клинический диагноз пациента не учитывался.

Таблица 1

Критерии по данным ХМ, ЭХОКГ, СМАД и ТСМАГ для отнесения пациента в группу высокого кардиоваскулярного риска (ГВКВР)

Холтеровское мониторирование (ХМ)	Депрессия сегмента *ST* горизонтальная, косонисходящая 1 мм и более, косовосходящего характера 2,0 мм и более, длительность эпизода депрессии сегмента *ST* 1 мин и более; наличие желудочковой экстрасистолии больше возрастной нормы, наличие пар, пробежек
СМАД	Среднесуточное АД более 130/80 мм рт.ст, среднедневное АД более 135/85 мм рт.ст., средненочное АД более 120/70 мм рт.ст.
ЭхоКГ	Гипертрофия какого-либо отдела левого желудочка (межжелудочковой перегородки более 12 мм/11 мм (муж/женщ), задней стенки левого желудочка более 11 мм), дилатация левого желудочка (КДР > 56 мм), зоны гипокинезии, акинезии, дискинезии со снижением насосной функции левого желудочка.
ТС МАГ	Стенозирование каротидных артерий более 50% или деформации каротидных артерий с признаками септального стеноза.

Апробацию результатов провели на экзаменационной выборке из 64 пациентов, не участвовавших в основном исследовании. Из них 27 мужчин и 37 женщин в возрасте от 30 до 70 лет (Медиана 58 лет (51;65)).

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ *IBM SPSS Statistics 19* и ниже представ-

ленных методов:

– критерия Колмогорова-Смирнова для оценки закона распределения показателей. Из 141 показателя ВСР нормальному закону распределения подчинялись 35 (p>0,05), поэтому в работе использовались методы непараметрической статистики;

– для описательной статистики данных использовали медиану, 25-ый и 75-ый процентили;

– непараметрического критерия Манна-Уитни для сравнения показателей ВСР пациентов ГВКВР и ГНКВР. В случае p<0,05 принималась гипотеза о наличии статистически значимых различий между двумя группами;

– *ROC*-анализа для оценки информативности показателей ВСР в определении кардиоваскулярной патологии;

– логистического регрессионного анализа для построения решающего правила.

Результаты и их обсуждение. Сравнение выделенных групп пациентов (ГВКВР и ГНКВР) с использованием *U*-критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые отличия (p<0,05) исследованных групп пациентов по 83 показателям КИГ из 141 изученного, которые частично представлены в табл. 2.

Результаты сравнения указывают на значительное снижение ВСР у пациентов ГВКВР. Так, показатели, характеризующие ВСР в целом, *SDNN* и *TF* имели значения медиан 25 мс и 691 мс^2, соответственно. *RMSSD* и *pNN*50, характеризующие преимущественно влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, не превысили 14 мс и 0,28%, соответственно. Относительное повышение активности симпатического влияния нашло отражение в увеличении показателя вагосимпатического баланса *LF/HF* – медиана составила 2,27 усл.ед., и показателя геометрического анализа *Amo* до 58,1%. Дисбаланс вегетативной регуляции сопровождался увеличением влияний центральных механизмов и преобладанием гуморально-метаболических воздействий: индекс централизации составил 0,70 усл.ед, спектральный показатель *VLF*% – 58,7%.

Выявленные особенности вегетативного статуса пациентов ГВКВР указывают на напряжение регуляторных механизмов в поддержании гомеостаза, что подтверждается повышенным значением ИН: медиана составила 221 усл. ед., а также более высоким значением ЧСС покоя.

Таблица 2

Показатели КИГ фоновой записи у пациентов с высоким (ГВКВР) и низким (ГНКВР) кардиоваскулярным риском. Данные представлены в виде *Me* (25%;75%), *p*<0,05

Показатель ВСР (единицы измерения)	ГВКВР (121 чел)	ГНКВР (71 чел)	Нормативные значения для показателей ВСР
ЧСС_ф (уд/мин)	71 (64;77)	64 (59;67)	60-90
*SDNN*_ф (мс)	25 19;34)	37 (30;47)	40-80
*RMSSD*_ф (мс)	14 (10;19)	24 (18;36)	20-50
*pNN*50_ф (%)	0,28 (0;1,23)	3,51 (0,49;12,9)	10-40
*LF/HF*_ф (усл.ед.)	2,27 (1,47;3,73)	1,63 (0,98;3,6)	< 1,5
*TF*_ф (мс^2)	691 (403;1198)	1425 (860;2163)	> 1200
VLF%_ф (%)	58,7 (46,3;70,4)	48,2 (34,4;60,6)	15- 35
LF%_ф (%)	25,6 (18,0;36,0)	31,4 (22,5;39,1)	15-35
HF%_ф (%)	11,5 (7,2; 17,9)	17,7 (10,8;30,5)	15-25
*IC*_ф (усл. ед.)	0,70 (0,42;1,16)	1,07 (0,65;1,91)	⩾ 1
*Amo*_ф (%)	58,1 (49,9;72,1)	49 (42,3;58,8)	30-50
ИН_ф (усл. ед.)	221 (140;376)	121 (71;184)	< 150

Примечание: представлены показатели ВСР фоновой записи, статистически значимо различавшиеся в исследованных группах пациентов (p<0,05); показатели временного анализа ВСР: *SDNN*_ф (стандартное отклонение всех нормальных интервалов *RR*); *RMSSD*_ф (среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов *RR*), *pNN*50_ф (процент соседних интервалов *RR*, различающихся более, чем на 50 мсек); показатели спектрального анализа ВСР: *LF/HF*_ф (уровень вагосимпатического баланса), *TF*_ф (общий мощность спектра; общий уровень нейрогуморальной регуляции); *LF*%_ф (низкочастотный компонент; отражает преимущественно симпатические влияния); *HF*%_ф (высокочастотный компонент; отражает уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм); *VLF*%_ф (очень низкочастотный компонент; активность надсегментарных уровней регуляции); *IC*_ф (соотношение автономного и центрального контуров регуляции сердечного ритма); показатели вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому: *Amo*_ф (амплитуда моды длительности интервалов *RR*; отражает эффект централизации управления ритмом сердца); ИН_ф (индекс напряженности регуляторных механизмов в поддержании гомеостаза; отражает степень централизации управления сердечным ритмом)

При выполнении функционального теста АОП – отмечено достоверное (p<0,05) снижение реактивности парасимпатического отдела ВНС и недостаточная активация симпатического отдела у пациентов ГВКВР. Частично показатели ВСР при проведении функционального теста представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели КИГ активной ортостатической пробы у пациентов с высоким (ГВКВР) и низким (ГНКВР) кардиоваскулярным риском. Данные представлены в виде *Me* (25%;75%), *p*<0,05

Показатель ВСР (единицы измерения)	ГВКВР (121 чел)	ГНКВР (71 чел)
SDNN_o (мс)	24,5 (18,0;31,8)	31,5 (25;46)
RMSSD_o (мс)	10 (7;14,8)	14,5 (11;23)
VLF%_o (%)	61,6 (46,8;74,3)	53,4 (34,2;65,2)
LF%_o (%)	27,5 (19,9;41,8)	37,7 (23,7;48,7)
HF%_o (%)	7,1 (3,7;11,8)	8,5 (5,6;14,5)
*K*30/15 (усл. ед.)	1,15 (1,09;1,2)	1,19 (1,11;1,30)
Δ*RMSSD* (мс)	-2,5 (-7;0)	-8 (-14,8;-4)
Δ*HF%* (%)	-3,7 (-8,5;0,1)	-7,5 (-17;-2,6)
dMo_% (%)	-11 (-17;-7)	-18 (-22;-12)

Примечание: представлены показатели ВСР активной ортостатической пробы, статистически значимо различавшиеся в исследованных группах пациентов (p<0,05); – показатели временного (*SDNN_o*; *RMSSD_o*) и спектрального (*VLF%_o, LF%_o, HF%_o*) анализов, полученные при проведении АОП; – расчетные показатели, введенные авторами: Δ*RMSSD;* Δ*HF%; dMo_%*

Нарушение барорефлекторного механизма регуляции сердечного ритма и обеспечение регуляции более высокими отделами нервной системы указывает на снижение адаптационных возможностей организма обследованных с кардиоваскулярной патологией.

При углубленном обследовании пациентов ГНКВР диагностически и прогностически значимых изменений сердца и сосудов не выявлено, а показатели ВСР достоверно значимо (p<0,05) были выше и ближе к нормальным значениям, чем у пациентов ГВКВР, хотя и не всегда находились в пределах нормальных значений, что продемонстрировано выше в табл. 2 и 3.

Результаты ROC-анализа. Для построения решающего правила необходимо было отобрать показатели, которые оказывают наибольшее влияние на изменение ВСР у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Подбор наилучших ковариантов провели с помощью *ROC*-анализа на основании сравнения значений площадей под кривыми. Показатель вагусной активности в виде параметра *RMSSD*, рассчитанный при фоновой записи КИГ, дал наилучшие результаты классификации обследованных. Площадь под графиком для него составила 0,193 (с 95% доверительным интервалом с диапазоном от 0,129 до 0,257). Характеристическая кривая для показателя *RMSSD*_ф представлена на рис. 1.

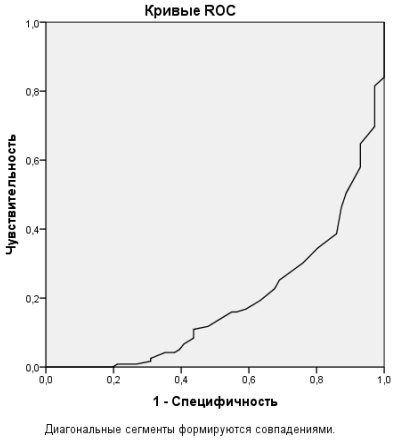


Рис. 1. ROC – кривая для показателя *RMSSD*_ф (среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов *RR*; показатель активности парасимпатического звена регуляции, отражающий способность синусового узла к концентрации ритма.

Построение решающего правила. В пошаговом режиме методом условного включения была найдена комбинация параметров КИГ в виде *RMSSD_f* и *dMo_%,* что позволило получить наиболее эффективное решающее правило для определения лиц, с высокой вероятностью имеющих кардиоваскулярную патологию.

Логистическая функция для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы имеет вид:

$$f = \frac{1}{e^{-[3,495-0,111\times RMSSD_f+0.048\times dMo_\%]}+1}$$

Площадь под *ROC*-кривой (рис. 2) для полученной функции составила 0,822 (доверительный интервал 0,760-0,883), что является хорошим показателем по шкале *AUC*.

Рассмотренное диагностическое правило работает с чувствительностью 72% и специфич-

ностью 74% при значении *f* =0,68 в качестве точки отсечения по данным ROC-анализа (табл. 4).

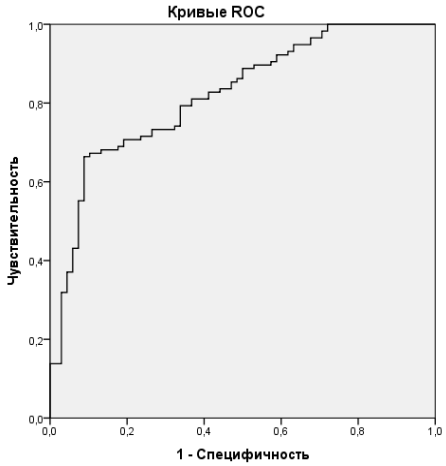


Рис. 2. Характеристическая кривая для диагностического правила

Таблица 4

Таблица классификации

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процент правильно классифицированных
		ГНКВР	ГВКВР	
Группа	ГНКВР	55	18	74%
	ГВКВР	33	83	72%
Предсказательная ценность		63 %	82%	

Решающее правило для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа ВСР может быть использовано следующим образом:

– если рассчитанная величина $f \geqslant 0{,}68$ для конкретного пациента (в соответствии с приведенным выше уравнением), то его следует отнести в ГВКВР. При углубленном обследовании высока вероятность (более 80%) выявить у такого пациента изменения сердца или сосудов, характерные для ИБС и АГ;

– если величина $f < 0{,}68$ для конкретного пациента, то его следует отнести в ГНКВР. При углубленном обследовании вероятность выявить у такого пациента изменения сердца или сосудов, характерные для ИБС и АГ, менее 40%.

Апробация полученного решающего правила. На экзаменационной выборке из 64 пациентов, из них 27 мужчин и 37 женщин в возрасте от 30 до 70 лет (Медиана 58 лет (51;65)), в соответствии с вышеуказанным диагностическим правилом оценили функциональное состояние ССС и сопоставили полученные результаты с данными объективной оценки состояния сердца и сосудов (табл. 5).

Таблица 5

Апробация полученных диагностических правил на экзаменационной выборке пациентов с использованием результатов объективной оценки состояния сердца и сосудов

Группа	Количество человек	Количество пациентов, правильно отнесенных в данную группу
ГВКВР	32	22
ГНКВР	32	24

Чувствительность и специфичность решающего правила на экзаменационной выборке составили 75 и 69%, соответственно.

Предсказательная ценность положительного результата (отнесение в ГВКВР) – 73%, отрицательного результата (отнесение в ГНКВР) – 71%. Результаты апробации правила показывают сопоставимые чувствительность и специфичность, полученные на обучающей выборке из 192 пациентов. Это делает возможным использование полученного правила для выявления группы лиц с высокой вероятностью имеющих кардиоваскулярную патологию и нуждающихся в первоочередном углубленном обследовании с целью уточнения выраженности изменений сердца и сосудов и оптимизации программы обследования.

Заключение. Разработано решающее правило на основе показателей вариабельности сердечного ритма для выявления лиц с кардиоваскулярной патологией с чувствительностью 72% и специфичностью 74%. Применение правила при массовых обследованиях позволит определять группу лиц с признаками ИБС и АГ, корректировать очередность прохождения углубленного обследования сердца и сосудов. Проведен анализ показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с поражением сердца и сосудов, характерных для ИБС и АГ, и без таковых. Показано, что наиболее чувствительными и специфичными в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы являются *RMSSD* (показатель вагусной активности, определяемый из межинтервальных различий при фоновой записи КИГ) и изменение моды (*Mo*) длительности *RR*-интервалов при проведении активной ортостатической пробы, выраженное в процентном эквиваленте (показатель *dMo_%*). На основе

данных параметров кардиоинтервалографии получено решающее уравнение. Если для конкретного пациента рассчитанная величина $f \geqslant 0{,}68$ (в соответствии с решающим уравнением), то вероятность наличия кардиоваскулярной патологии более 80%. Такому пациенту рекомендуется первоочередное углубленное обследование для уточнения выраженности изменений сердца и сосудов.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Новые методы электрокардиографии.; под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. Москва: Техносфера, 2007. 473–479 с.

2. Выявление ранних признаков поражения сердца на этапе скрининга / Стручков П.В., Катырева А.А., Черных С.П. [и др.] // Лечение и Профилактика. 2013. № 3(7). С. 22–28.

3. Гаврилова Е.А. Использование вариабельности ритма сердца в оценке успешности спортивной деятельности // Практическая медицина. 2015. Т. 1, № 3. С. 52–57.

4. Информативность показателей вариабельности сердечного ритма в выявлении диагностически значимых нарушений сердечно-сосудистой системы на этапе скрининга / Рудникова Н.А., Стручков П.В., Цека О.С. [и др.] // Функциональная диагностика. 2010. №3. С. 28–30.

5. Исследование вариабельности сердечного ритма во время сна на борту международной космической станции / Баевский Р.М., Фунтова И.И., Лучицкая Е.С. [и др.] // Вестник удмуртского университета. Биология. Науки о земле. 2012. № 1. С. 30–37.

6. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2014. № 2. С. 23-24.

7. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 № 302н: Зарегистрировано в Минюсте

References

Baevskiy RM, Ivanov GG. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya. Novye metody elektrokardiografii [Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application. New methods of electrocardiography].; pod red. S.V. Gracheva, G.G. Ivanova, A.L. Syrkina. Moscow: Tekhnosfera; 2007. Russian.

Struchkov PV, Katyreva AA, Chernykh SP, et al. Vyyavlenie rannikh priznakov porazheniya serdtsa na etape skrininga [Detection of early signs of heart damage at the stage of screening]. Lechenie i Profilaktika. 2013;3(7):22-8. Russian.

Gavrilova EA. Ispol'zovanie variabel'nosti ritma serdtsa v otsenke uspeshnosti sportivnoy deyatel'nosti [Use of heart rate variability in assessing the success of sports activities]. Prakticheskaya meditsina. 2015;1(3):52-7. Russian.

Rudnikova NA, Struchkov PV, Tseka OS, et al. Informativnost' pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma v vyyavlenii diagnosticheski znachimykh narusheniy serdechno-sosudistoy sistemy na etape skrininga [Informativeness of heart rate variability indices in detecting diagnostic cardiovascular disorders at the stage of screening]. Funktsional'naya diagnostika. 2010;3:28-30. Russian.

Baevskiy RM, Funtova II, Luchitskaya ES, et al. Issledovanie variabel'nosti serdechnogo ritma vo vremya sna na bortu mezhdunarodnoy kosmicheskoy stantsii [Study of heart rate variability during sleep on board an international space station]. Vestnik udmurtskogo universiteta. Biologiya. Nauki o zemle. 2012;1:30-7. Russian.

Natsional'nye rossiyskie rekomendatsii po primeneniyu metodiki kholterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike [National Russian recommendations on the use of Holter monitoring in clinical practice]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014;2:23-4. Russian.

Ob utverzhdenii perechney vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry (obsledovaniya), i Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanyatykh na tyazhelykh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda: prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 12.04.2011 № 302n: Zaregistrirovano v Minyuste RF 21.10.2011. № 22111.

РФ 21.10.2011. № 22111. URL: http:// www.rosminzdrav.ru/documents/ (дата обращения: 23.01.2017)

8. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации Приказ от 3 февраля 2015 г. № 36ан: Зарегистрировано в Минюсте РФ 27.02.2015. №36268. URL : http:// www. static-3.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 23.01.2017).

Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya: prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii Prikaz ot 3 fevralya 2015 g. № 36an: Zaregistrirovano v Minyuste RF 27.02.2015. №36268. URL : http:// www. static-3.rosminzdrav.ru/ (data obrashcheniya: 23.01.2017)

9. Особенности вариабельности ритма сердца при инфаркте миокарда у женщин / Николаев Т.О., Анишкин В.В., Изварина О.А. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 387–392.

Nikolaev TO, Anishkin VV, Izvarina OA, et al. Osobennosti variabel'nosti ritma serdtsa pri infarkte miokarda u zhenshchin [Peculiarities of heart rate variability in myocardial infarction in women]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;4:387-92. Russian.

10. Позднякова Н.В., Татарченко И.П., Соловьева К.В. Инструментальная оценка факторов риска в прогнозе кардиальных событий при ишемической болезни сердца // Функциональная диагностика. 2010. № 3. С. 19–22.

Pozdnyakova NV, Tatarchenko IP, Solov'eva KV. Instrumental'naya otsenka faktorov riska v prognoze kardial'nykh sobytiy pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Instrumental assessment of risk factors in the prognosis of cardiac events in ischemic heart disease]. Funk-tsional'naya diagnostika. 2010;3:19-22. Russian.

11. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с фибрилляцией предсердий по данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы и пульсоксиметрии / Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. [и др.] // Вестник Аритмологии. 2011. № 63. С. 22–27.

Dedov DV, Ivanov AP, El'gardt IA, et al. Prediktory neblagopriyatnogo prognoza u bol'nykh s fibrillyatsiey predserdiy po dannym Kholterovskogo monitorirovaniya elektrokardiogrammy i pul'soksimetrii [Predictors of unfavorable prognosis in patients with atrial fibrillation according to Holter monitoring of electrocardiograms and pulse oximetry]. Vestnik Aritmologii. 2011;63:22-7. Russian.

12. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015 // Российский кардиологический журнал. 2016. № 7 (135). С. 13–14.

Rekomendatsii ESC po lecheniyu patsientov s zheludochkovymi narusheniyami ritma i profilaktike vnezapnoy serdechnoy smerti 2015. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2016;7(135):13-4. Russian.

13. Тавкаева Д.Р., Маянская С.Д. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевой ишемии миокарда // Практическая медицина. 2015. Т. 1, № 3. С. 40–45.

Tavkaeva DR, Mayanskaya SD. Osobennosti variabel'nosti ritma serdtsa u patsientov so stabil'noy stenokardiey i epizodami bezbolevoy ishemii miokarda [Peculiarities of cardiac rhythm variability in patients with stable angina and episodes of painless myocardial ischemia]. Prakticheskaya meditsina. 2015;1(3):40-5. Russian.

14. Уточненный отчет о ходе реализации и оценке эффективности государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» за 2015 год / Ответственный исполнитель - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Отчетный год – 2015. Дата составления отчета - 22. 04. 2016. С. 6. URL : http:// static-0.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 23. 01. 2017)

Utochnennyy otchet o khode realizatsii i otsenke effektivnosti gosudarstvennoy programmy Rossiyskoy Federatsii «Razvitie zdravookhraneniya» za 2015 god / Otvetstvennyy ispolnitel' - Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Otchetnyy god – 2015. Data sostavleniya otcheta - 22. 04. 2016. S. 6. URL : http:// static-0.rosminzdrav.ru/ (data obrashcheniya: 23. 01. 2017). Russian.

15. Task Force of the European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. 1996. N 93. P. 1043–1065.

Task Force of the European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation. 1996;93:1043-65.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 83–88
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 83–88

УДК: 616.379-008.64 DOI: 10.12737/article_59c4a31d92b546.20864406

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА (обзор литературы)

Ю.О. ТАРАБРИНА, О.Л. КОЛЕСНИКОВ, А.А. КОЛЕСНИКОВА, Ю.С. ШИШКОВА

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского 64, г. Челябинск, 454092, Россия

Аннотация. В обзоре приведены данные о распространенности сахарного диабета в России и мире. Показано наличие данных о повышенном риске в отношении инфекционной патологии при сахарном диабете. Подчеркнуто снижение жизнеспособности нейтрофилов и возрастание частоты апоптоза нейтрофилов лиц, страдающих сахарным диабетом. Продемонстрировано, что способность к поглощению чужеродных частиц нейтрофилами может снижаться или оставаться на уровне контрольных показателей. Сведения о выработке активных форм кислорода очень противоречивы. Различные авторы сообщают о снижении этой способности, росте выработки активных форм кислорода, либо отсутствии сдвигов этого параметра. Бактерицидная активность нейтрофилов в одних исследованиях была снижена, в других – не отличалась от контроля. Нейтрофильные гранулоциты больных сахарным диабетом обладали повышенной способностью к адгезии. Функциональное состояние нейтрофилов у пациентов с СД2 негативно связано с уровнями глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина и степенью ожирения. Положительное влияние на состояние нейтрофильных гранулоцитов оказывало содержание холестерина липопротеинов высокой плотности. Анализ литературы указывает на необходимость динамической оценки состояния иммунной системы у каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: сахарный диабет, нейтрофил, фагоцитоз, адгезия, активные формы кислорода

THE FUNCTIONAL STATUS OF NEUTROPHILS OF PERIPHERAL BLOOD AT DIABETES TYPE 2 (literature review)

YU.O. TARABRINA, O.L. KOLESNIKOV, A.A. KOLESNIKOV, YU.S. SHISHKOVA

South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Vorovskoy str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract. The review provides data about the prevalence of diabetes in Russia and in the world. Data of an increased risk concerning infectious pathology in diabetes were presented. Reducing the viability of neutrophils and an increase in the frequency of apoptosis of neutrophils of individuals with diabetes was emphasized. The ability to absorb alien particles by neutrophils can decrease or stay at the level of the benchmarks was demonstrated. Data about generation of active forms of oxygen is very contradictory. Various authors report a decrease in this ability, about increase the generation of reactive oxygen species or absence of changes of this parameter. In some studies the bactericidal activity of neutrophils was reduced, in others it didn't differ from the control. Neutrophilic granulocytes of patients with diabetes had an increased ability to adhesion. The functional status of neutrophils in patients with T2DM negatively associated with levels of glucose, glycated hemoglobin, cholesterol and degree of obesity. The cholesterol content of lipoproteins of high density had a positive impact on the state of neutrophils. Analysis of the literature points to the need for dynamic assessment of the immune system in each patient.

Key words: diabetes, neutrophil, phagocytosis, adhesion, reactive oxygen species.

Сахарный диабет сегодня представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Это обусловлено весьма большим количеством больных людей и стре-

мительным увеличением их количества в последние десятилетия. На конец 2014 года на Земле насчитывали почти 387 миллионов человек, страдающих сахарным диабетом, при этом их численность возросла более чем в 2 раза за последние 10 лет [1].

Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2035 году сахарным диабетом будут страдать 592 миллионов человек. В России на январь 2015 года насчитывалось 4,04 миллиона человек, из которых *сахарным диабетом 2 типа* (СД2) страдали 3,7 миллиона. Результаты исследований ФГБУ «Эндокринологический научный центр МЗ РФ» показали, что истинная численность больных сахарным диабетом России достигала 9-10 млн. человек и составляла около 7% населения [1].

В связи с огромным числом больных сахарным диабетом их лечение и реабилитация представляют собой большую экономическую проблему. По оценкам экспертов на 2010 год в целом на Земле расходы, связанные с сахарным диабетом, составляли 12% от всех затрат на здравоохранение и достигли как минимум 376 миллиардов долларов США [23].

Сахарный диабет влияет не только на углеводный обмен, изменяется состояние практически всех органов и систем. В том числе страдают и функции иммунной системы, которая обеспечивает борьбу с генетически чужеродными агентами. Так, для пациентов с СД2 характерна повышенная частота инфекционных заболеваний. По данным канадских ученых, которые наблюдали 513749 больных СД2, риск возникновения инфекционных болезней, приводящих к госпитализации, в 2,15 раза выше, чем для людей без диабета. Отношение рисков для летального исхода, вызванного инфекцией, составило 1,92 по сравнению со здоровой популяцией [18]. В системе врожденного иммунитета очень важную роль играют нейтрофильные гранулоциты, которые первыми реагируют на различные патогены. В связи с этим данное сообщение посвящено состоянию нейтрофилов у пациентов с СД2.

Жизнеспособность и апоптоз нейтрофилов. *Shurtz-Swirski R.* и соавт. изучали выживаемость нейтрофилов. Для этого выделенные из периферической крови нейтрофилы инкубировали в присутствии аутологичной или гетерологичной сыворотки. До инкубации и после неё определяли число жизнеспособных клеток, по их соотношению оценивали выживаемость. При инкубации нейтрофилов здоровых людей с аутологичной сывороткой выживаемость составила около 88%. В случае инкубирования нейтрофилов от пациентов с СД2 с аутологичной сывороткой выживаемость значительно упала и составила около 60%. При культивировании нейтрофилов больных с сывороткой от здоровых лиц выживаемость восстанавливалась и достигала примерно 88%. Если нейтрофилы здоровых инкубировали с сывороткой от больных СД2, то выживаемость достоверно упала до 42%. Авторы пришли к выводу, что внеклеточные факторы вовлечены в праймирование клеток при сахарном диабете. Праймированные клетки погибали вследствие некроза и, одновременно, активно рекрутировали новые нейтрофилы в циркуляцию [19]. Средняя величина частоты встречаемости апоптоза у больных СД2 составила 15% при 5.8% у нейтрофилов здоровых людей [20].

Способность нейтрофилов к фагоцитозу. Способность нейтрофилов к фагоцитозу не различалась у больных СД2 и контрольной группы [9]. Показатели фагоцитоза стрептококков типа III группы В нейтрофилами больных СД2 не отличались от контрольной группы [16]. В работе *Takeda Y.* и соавторов в качестве генетической модели СД2 использовали линию крыс *Goto-Kakizaki* и крыс Вистар в качестве контроля. Активность фагоцитоза *E. coli* нейтрофилами крыс разных линий не различалась [21].

У пациентов с СД2 оценивали способности нейтрофилов к поглощению *E. coli*. Активность фагоцитоза снижена на 14,53% по сравнению со здоровыми людьми. Авторы предполагают, что снижение функциональной активности нейтрофилов может быть связано с дисфункцией митохондрий [14].

При изучении способности нейтрофилов к фагоцитозу некапсульных штаммов клебсиелл не было выявлено различий между показателями здоровых лиц и больных СД2. Однако при использовании клебсиелл серотипов К1 или К2 (образующих капсулу) активность фагоцитоза у больных СД2 была ниже по сравнению с контролем на 10% [15]. Полиморфноядерные лейкоциты лиц с СД2 и синдромом диабетической стопы по сравнению со здоровым контролем демонстрировали снижение активности фагоцитоза и киллинга бактерий [17]. Нейтрофилы

мышей линии *db/db*, которую рассматривают как моногенную модель ожирения и СД2, демонстрировали активность фагоцитоза на 15% ниже контроля [22].

Способность нейтрофилов к выработке активных форм кислорода. *Balasoiu D.* И соавт. не обнаружили отличий в показателях респираторного взрыва полиморфноядерных лейкоцитов больных СД2 и контроля при дополнительной стимуляции [11].

Более чем у половины обследованных пациентов с СД2 (70%) был изменен спонтанный НСТ-тест (в 34% случаев повышен и в 36% – снижен), в то время как индуцированный НСТ-тест у 86% больных оставался в пределах нормативных показателей. Активность спонтанного НСТ-теста была значимо ниже у пациентов с тяжелым течением СД2 по сравнению с лицами с СД2 средней тяжести. Авторы указывают, что снижение функциональной активности нейтрофилов у больных СД2 может свидетельствовать о неадекватности реагирования клеточных факторов врожденного иммунитета при декомпенсированном и тяжелом течении СД2 [2]. Данные других исследователей также свидетельствуют, что нейтрофилы больных сахарным диабетом продемонстрировали сниженные показатели НСТ-теста и уменьшенную выработку АФК [12].

При исследовании нейтрофилов мышей линии *db/db*, у которых формировался СД2, было показано, что они при стимуляции форболмиристатацетатом вырабатывают супероксид в 1,5 раза меньше, чем животные из контрольной группы [22].

Однако другие ученые продемонстрировали неоднозначную реакцию полиморфноядерных лейкоцитов на стимуляторы. По данным *Shurtz-Swirski R.* и соавт. количество нейтрофилов в периферической крови при СД2 было выше, чем в контроле. После стимуляции форболмиристатацетатом выделение супероксида нейтрофилами пациентов с СД2 в 1.4 раза выше, чем в контроле, что указывает на праймирование клеток. При стимуляции зимозаном получен обратный эффект: выделение супероксида клетками здоровых лиц почти в 3 раза выше, чем при СД2. Преинкубация с глюкозой не влияла на выделение супероксида как у здоровых лиц, так и у больных СД2. Повышенная реактивность на действие стимуляторов и активное формирование активных форм кислорода может способствовать развитию оксидативного стресса при сахарном диабете [19].

Delamaire M. и соавт. изучали выработку активных форм кислорода с помощью хемилюминесценции. У нейтрофилов больных СД2 увеличен уровень хемилюминесценции, что свидетельствует о повышенной функциональной активности. Однако после стимуляции опсонизированным зимозаном или форболмиристатацетатом выделение свободных радикалов было намного выше у здоровых лиц. Этот факт указывал на снижение функционального резерва клеток [13].

Бактерицидная активность нейтрофилов. Киллинговая функция нейтрофилов при использовании *C. albicans* была одинаковой при сахарном диабете и в контроле [11]. По данным Трельской Н.Ю. и соавт. бактерицидная активность клеток не различалась у больных СД2 и контрольной группы [9].

Противоположные результаты получены при исследовании животных. У нейтрофилов мышей линии *db/db* (моногенная модель ожирения и СД2) бактерицидная активность в отношении стафилококка снижалась почти в 1,5 раза относительно контроля [22].

Способность нейтрофилов к адгезии и хемотаксису. *Balasoiu D.* И соавт. не обнаружили разницы в показателях хемотаксиса клеток женщин с сахарным диабетом и бактериурией и здоровых лиц [11].

В работе *Delamaire M.* и соавт. в тесте хемотаксиса под агарозой оценивали подвижность полиморфноядерные лейкоцитов, выделенных от пациентов с СД2. В качестве хемоаттрактантов использовали бактериальный олигопептид *FMLP* (*N-formyl-Met-Leu-Phe*) и фракции системы комплемента. Подвижность нейтрофилов больных сахарным диабетом была значимо ниже, чем у здоровых лиц. При этом у больных СД также обнаружена повышенная спонтанная адгезия к нейлоновым волокнам [13]. При оценке способности нейтрофильных гранулоцитов адгезироваться к стеклу было показано, что активность адгезии (доля прикрепившихся клеток) возросла с 71,4% в группе сравнения до 78,6% у больных СД2. Параллельно статистически значимо увеличивался и размер клеток [4].

Для оценки возможных факторов, определяющих состояние нейтрофильных гранулоцитов, оценивали активность ферментов в этих клетках. Демидов А.А. и соавт. обнаружили, что

в нейтрофилах больных сахарным диабетом статистически значимо возрастает активность таких ферментов как нафтол-*AS*-хлорацетатэстераза, α-нафтилбутират эстераза и кислая эстераза. При этом появлялись клетки с более высокой степенью реакции, чем в контрольной группе [3].

Ряд авторов проводили оценку взаимосвязей между функциональной активностью нейтрофилов и показателями метаболизма с помощью корреляционного анализа и метода множественной регрессии. Как в общей популяции, так и в группе СД2, активность фагоцитоза отрицательно коррелировала с уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина [14]. У больных СД2 индекс массы тела отрицательно коррелировал с фагоцитарным числом нейтрофилов (коэффициент корреляции Пирсона = -0,743, *p*=0,017). Одновременно уровень холестерина отрицательно коррелировал с активностью фагоцитоза нейтрофилов (коэффициент корреляции Пирсона = -0,665, *p*=0,036) и интенсивностью фагоцитоза нейтрофилов (коэффициент корреляции Пирсона = -0,629, *p*=0,047) [6]. Представленная авторами модель множественной регрессии показывала, что на активность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов негативно влияли стаж болезни и содержание глюкозы в крови [5].

Использование множественной регрессии позволило получить следующие модели, описывающие состояние нейтрофилов.

Y=6,71+0,674X. В этой модели: Y – средний размер адгезированных нейтрофилов; X – уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. *P* для модели = 0,014, *P* для константы = 0,001, P для коэффициента *B* = 0,014 [8].

Y = 93,79 – 0,294**X**+6,475X^1. В этой модели: Y – индекс адгезии моноцитов; X – окружность талии, X^1 – уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. *P* для модели = 0,013, *P* для константы = 0,001, *P* для коэффициента *B*=0,027, *P* для коэффициента *B*1=0,04 [8].

Y=50,211–3,758X–1,35X^1. В этой модели: Y – нейтрофилы, активность спонтанного НСТ-теста; X – уровень холестерина ЛНП, X^1 – уровень глюкозы. *P* для модели = 0,003, *P* для константы = 0,001, *P* для коэффициента *B*=0,008, *P* для коэффициента *B1*=0,022 [8].

Таким образом, функциональное состояние нейтрофилов у пациентов с СД2 негативно связано с уровнями глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина и степенью ожирения. Положительное влияние на состояние нейтрофильных гранулоцитов оказывало содержание холестерина липопротеинов высокой плотности.

Также в группе больных СД2 была выявлена позитивная связь между уровнем ИЛ-1β, с одной стороны, и активностью и интенсивностью фагоцитоза нейтрофилов, с другой стороны. Коэффициенты корреляции составили 0,32 (*p*=0,019) и 0,37 (*p*=0,005) соответственно [7]. ИЛ-1 способен активировать кислородный метаболизм фагоцитов и усиливать экспрессию рецепторов на их мембранах [10]. Указанные свойства, вероятно, могут лежать в основе выявленных связей.

Представленные материалы свидетельствуют о значительном расхождении результатов работ различных исследователей. Это может быть связано с целым рядом факторов, среди которых стаж заболевания, наличие осложнений, степень компенсации гликемии, характер получаемого лечения. Важным моментом является выбор группы сравнения – это могут быть здоровые лица либо люди с патологией сердечно-сосудистой системы без нарушения углеводного обмена. Анализ литературы указывает на необходимость динамической оценки состояния иммунной системы у каждого конкретного пациента.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2015. Спец выпуск № 1. С. 1–112.

2. Белякова Н.А., Руденко Е.В., Михайлова Д.Г., Егорова Е.Н. Состояние иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 2. С. 9–11.

References

Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes.] 7-j vypusk / pod red. I.I. Dedova, M.V. SHestakovoj // Saharnyj diabet. 2015. Specvypusk № 1. Russian.
Belyakova NA, Rudenko EV, Mikhaylova DG, Egorova EN. Sostoyanie immunnoy sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [The state of the immune system in patients with type 2 diabetes melli-

3. Демидов А.А., Панов А.А., Фурникова Н.В. Ферментная активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 41–42.

tus]. Sakharnyy diabet. 2011;2:9-11. Russian.
Demidov AA, Panov AA, Furnikova NV. Fermentnaya aktivnost' neytrofilov i monotsitov krovi u bol'nykh sakharnym diabetom [Enzymatic activity of neutrophils and monocytes of blood in patients with diabetes mellitus]. Sakharnyy diabet. 2001;3:41-42. Russian.

4. Тарабрина Ю.О. О способности к адгезии нейтрофилов больных сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 24-27 февраля 2015. М.: УП Принт, 2015. С. 66.

Tarabrina YuO. O sposobnosti k adgezii neytrofilov bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sbornik tezisov VII Vserossiyskogo diabetologicheskogo kongressa «Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob"edineniya usiliy», 24-27 fevralya 2015. Moscow: UP Print; 2015. Russian.

5. Тарабрина Ю.О., Колесников О.Л., Колесникова А.А. О влиянии показателей обмена веществ на функциональную активность нейтрофилов у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 4 (41). С. 165.

Tarabrina YuO, Kolesnikov OL, Kolesnikova AA. O vliyanii pokazateley obmena veshchestv na funktsional'nuyu aktivnost' neytrofilov u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [On the effect of metabolic parameters on the functional activity of neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus]. Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2012;4(41):165. Russian.

6. Тарабрина Ю.О., Колесников О.Л., Колесникова А.А., Орнер И.Ю., Шамурова Ю.Ю. Оценка взаимосвязей между показателями углеводного и липидного обмена и активностью иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 2 (39). С. 31–32.

Tarabrina YuO, Kolesnikov OL, Kolesnikova AA, Orner IYu, Shamurova YuYu. Otsenka vzaimosvyazey mezhdu pokazatelyami uglevodnogo i lipidnogo obmena i aktivnost'yu immunnoy sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Evaluation of the relationship between the parameters of carbohydrate and lipid metabolism and the activity of the immune system in patients with type 2 diabetes mellitus]. Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2012;2(39):31-2. Russian.

7. Тарабрина Ю.О. Уровни цитокинов семейства ИЛ-1 у больных сахарным диабетом 2-го типа и их взаимосвязи с иммунологическими и биохимическими показателями // Последипломное медицинское образование и наука. 2014. Т. 9, № 2. С. 29–31.

Tarabrina YuO. Urovni tsitokinov semeystva IL-1 u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa i ikh vzaimosvyazi s immunologicheskimi i biokhimicheskimi pokazatelyami [Levels of cytokines of the IL-1 family in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship with immunological and biochemical parameters]. Poslediplomnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka. 2014;9(2):29-31. Russian.

8. Тарабрина Ю.О. Оценка факторов врожденного иммунитета у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. … канд. мед. наук. Челябинск, 2016. 24 с.

Tarabrina YuO. Otsenka faktorov vrozhdennogo immuniteta u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Evaluation of the factors of congenital immunity in patients with type 2 diabetes mellitus] [dissertation]. Chelyabinsk (Chelyabinsk region); 2016. Russian.

9. Трельская Н.Ю., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б. Субпопуляционный состав лимфоцитов и функциональное состояние фагоцитов периферической крови при сахарном диабете 2 типа различной длительности // Вестник уральской медицинской академической науки. 2009. № 4. С. 106–108.

Trel'skaya NYu, Lagereva YuG, Beykin YaB. Subpopulyatsionnyy sostav limfotsitov i funktsional'noe sostoyanie fagotsitov perifericheskoy krovi pri sakharnom diabete 2 tipa razlichnoy dlitel'nosti [Subpopulation of lymphocytes and functional state of peripheral blood phagocytes in type 2 diabetes mellitus of various duration]. Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2009;4:106-8. Russian.

10. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.

Yarilin AA. Immunologiya [Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.

11. Balasoiu D., van Kessel K.C., van Kats-Renaud H.J. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria // Diabetes Care. 1997.

Balasoiu D, van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. Diabetes Care.

Vol. 20. P. 392–395.
12. Daoud A.K., Tayyar M.A., Fouda I.M. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions // J. Immunotoxicol. 2009. Vol. 6, № 1. P. 36–41.
13. Delamaire M., Maugendre D., Moreno M. Impaired leucocyte functions in diabetic patients // Diabet. Med. 1997. Vol. 14, № 1. P. 29–34.
14. Lecube A., Pacho G., Petriz J. et al. Phagocytic Activity Is Impaired in Type 2 Diabetes Mellitus and Increases after Metabolic Improvement [Электронный ресурс] // PLOS ONE. 2011. Vol. 6, Issue 8. e23366. Режим доступа: http: // www.plosone.org/article /info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023366
15. Lin J.-C., Siu L.K., Fung C.-P., Tsou H.-H. Impaired Phagocytosis of Capsular Serotypes K1 or K2 Klebsiella pneumoniae in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Poor Glycemic Control // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, № 8. P. 3084–3087.
16. Mazade M.A., Edwards M.S. Impairment of type III group B Streptococcus-stimulated superoxide production and opsonophagocytosis by neutrophils in diabetes // Mol. Genet. Metab. 2001. Vol. 73, № 3. P. 259–267.
17. Oncul O., Yildiz S., Gurer U.S. Effect of the function of polymorphonuclear leukocytes and interleukin-1 beta on wound healing in patients with diabetic foot infections // J. Infect. 2007. Vol. 54, № 3. P. 250–256.
18. Shah B.R., Hux J.E. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 510–513.
19. Shurtz-Swirski R., Sela S., Herskovits A.T. Involvement of Peripheral Polymorphonuclear Leukocytes in Oxidative Stress and Inflammation in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 104–110.
20. Sudo C., Ogawara H., Saleh A.W. Clinical significance of neutrophil apoptosis in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus // Lab. Hematol. 2007. Vol. 13, № 3. P. 108–112.
21. Takeda Y., Marumo M., Wakabayashi I. Attenuated phagocytic activity of monocytes in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats // Immunobiology. 2011. Vol. 216, № 10. P. 1094–1102.
22. Yano H., Kinoshita M., Fujino K. Insulin Treatment Directly Restores Neutrophil Phagocytosis and Bactericidal Activity in Diabetic Mice and Thereby Improves Surgical Site Staphylococcus aureus Infection // Infection and Immunity. 2012. Vol. 80, № 12. P. 4409–4416.
23. Zhang P., Zhang X., Brown J. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2010. Vol. 87. P. 293–301.

1997;20:392-5.
Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. J. Immunotoxicol. 2009;6(1):36-41.
Delamaire M, Maugendre D, Moreno M. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet. Med. 1997;14(1):29-34.
Lecube A., Pacho G., Petriz J. et al. Phagocytic Activity Is Impaired in Type 2 Diabetes Mellitus and Increases after Metabolic Improvement [Электронный ресурс] // PLOS ONE. 2011. Vol. 6, Issue 8. e23366. Режим доступа: http: // www.plosone.org/article /info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023366
Lin J-C, Siu LK, Fung C-P, Tsou H-H. Impaired Phagocytosis of Capsular Serotypes K1 or K2 Klebsiella pneumoniae in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Poor Glycemic Control. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91(8):3084-7.
Mazade MA, Edwards MS. Impairment of type III group B Streptococcus-stimulated superoxide production and opsonophagocytosis by neutrophils in diabetes. Mol. Genet. Metab. 2001;73(3):259-67.
Oncul O, Yildiz S, Gurer US. Effect of the function of polymorphonuclear leukocytes and interleukin-1 beta on wound healing in patients with diabetic foot infections. J. Infect. 2007;54(3):250-6.
Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care. 2003;26:510-3.
Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT. Involvement of Peripheral Polymorphonuclear Leukocytes in Oxidative Stress and Inflammation in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2001;24:104-10.
Sudo C, Ogawara H, Saleh AW. Clinical significance of neutrophil apoptosis in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus. Lab. Hematol. 2007;13(3):108-12.
Takeda Y, Marumo M, Wakabayashi I. Attenuated phagocytic activity of monocytes in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Immunobiology. 2011;216(10):1094-102.
Yano H, Kinoshita M, Fujino K. Insulin Treatment Directly Restores Neutrophil Phagocytosis and Bactericidal Activity in Diabetic Mice and Thereby Improves Surgical Site Staphylococcus aureus Infection. Infection and Immunity. 2012;80(12):4409-16.
Zhang P, Zhang X, Brown J. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res. Clin. Pract. 2010;87:293-301.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 89–94

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 89–94

УДК: 796.333.7:612 DOI: 10.12737/article_59c4a3e942a1e7.35775583

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИГРОКОВ АМЕРИКАНСКОГО ФУТБОЛА МЕТОДОМ ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КЛЕТОК

В.А. КУЗЕЛИН, С.Б. ЕГОРКИНА, А.А. СОЛОВЬЕВ, В.В. БРЫНДИН, О.И. БУЛАНОВА

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Удмуртская республика, 426034, Россия

Аннотация. С помощью метода клеточного микроэлектрофореза изучены электрокинетические свойства и электрофоретическая подвижность эритроцитов и клеток буккального эпителия у игроков американского футбола мужского пола разного уровня квалификации (кандидаты в мастера спорта, первый разряд и массовые разряды) до и после физических нагрузок в подготовительный период тренировочного процесса. Статистическая достоверность была обнаружена в сравниваемых группах спортсменов по величине амплитуды колебания эритроцитов, плазмолеммы и ядра буккальных эпителиоцитов, а также по доле активных эритроцитов в исследуемой популяции клеток как до тренировки, состоящей из элементов игры в американский футбол, так и после нее. Установлена прямая связь между уровнем функциональных резервов, степенью подготовленности игроков и величиной электрофоретической подвижности клеток (эритроцитов и буккального эпителия). Дана оценка возможности использования метода для определения функциональных возможностей организма спортсменов по американскому футболу разного уровня квалификации и, следовательно, степени их готовности к предстоящим соревнованиям, так как выявлено, что при одинаковой степени длительности и интенсивности стрессовых влияний в виде физических нагрузок морфофункциональное состояние мембран анализируемых клеток достаточно точно отражает состояние адаптационных систем.

Ключевые слова: электрофоретическая подвижность, функциональный резерв, уровень квалификации, американский футбол.

RESEARCH OF FUNCTIONALITY OF AMERICAN FOOTBALL PLAYERS USING ASSESSMENT OF CELLS ELECTROKINETIC PROPERTIES

V.A. KUZELIN, S.B. YEGORKINA, A.A. SOLOVYOV, V.V. BRYNDIN, O.I. BULANOVA

Izhevsk State Medical Academy, Kommunarov Street, 281, Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia

Abstract. With the use of method of cell microelectrophoresis there were studied electrokinetic properties and electrophoretic mobility of erythrocytes and cells of buccal epithelium at American football male players of different skill levels (candidates for the master of sports, first level and mass level) before and after exercise in the preparatory period of the training process. It was revealed a statistical reliability in compared athletes groups by the amplitude of the fluctuations of red blood cells, plasmolemma and core of buccal epithelial cells, as well as by the proportion of active erythrocytes in studied cell population before and after the workout consisting of elements of the game in American football. A direct relationship between the level of functional reserves, the degree of fitness of the players and the magnitude of the electrophoretic mobility of cells (erythrocytes and buccal epithelium) was established. It was evaluated the possibility of using the method to determine the functional capabilities of American football athletes of different skill level and hence their degree of readiness for the upcoming competitions as it is revealed that for the same degree of duration and intensity of stress effects in the form of physical activity morpho-functional state of membranes of cells analyzed accurately reflects the state of the adaptive systems.

Key words: electrophoretic mobility, functional reserve, skill level, American football.

Определение функциональных изменений, возникающих в период тренировочных нагрузок, необходимо прежде всего для оценки процесса адаптации, степени утомления, уровня

тренированности и работоспособности спортсменов и является основой для совершенствования восстановительных мероприятий. Выраженность изменений функций организма в ответ на физическую нагрузку зависит прежде всего от индивидуальных особенностей человека и уровня его подготовленности. Изменения функциональных показателей организма спортсменов могут быть правильно проанализированы и всесторонне оценены только при рассмотрении их в отношении к процессу адаптации [9,13-15].

Высокий уровень функциональной подготовленности спортсмена является результатом процесса адаптации организма к физическим нагрузкам, характеризуется повышением функциональных резервов, их готовностью к мобилизации и проявляется увеличением работоспособности спортсменов [10,16].

Среди перспективных методов исследования функциональных возможностей организма спортсменов следует выделить метод по изучению *электрофоретической подвижности* (ЭФП) клеток. Все клетки человека имеют на своей поверхности определенный электрический заряд, о величине которого принято судить по *электрокинетическим свойствам* (ЭКС) и экспериментально измеряемой скорости передвижения клеток в электрическом поле – электрофоретической подвижности, которая изучается с помощью клеточного микроэлектрофореза. В зависимости от уровня дифференцировки клеток мембранный потенциал возрастает: буккальный эпителий – 20 мВт, эритроциты – 40 мВт, кардиомиоциты – 90 мВт, нейроны – 120 мВт [12]. Объектом исследования клеточного микроэлектрофореза, применяемого в различных областях медицины, чаще являются клетки периферической крови (эритроциты), буккальный эпителий [1,6,7,17,20]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что регистрация перемещения клеток крови в электрическом поле позволяет оценить не только их электрокинетический потенциал (морфофункциональное состояние мембран), но и гомеостаз других систем организма. Таким образом, клеточный микроэлектрофорез дает представление не только о функциональном состоянии одной клетки, но и о состоянии организма в целом, что дает возможность использовать этот метод для оценки уровня тренированности спортсменов и позволяет определять их функциональные резервы [8,18,19].

Цель исследования – оценить уровень функциональной подготовленности методом электрофоретической подвижности клеток (буккального эпителия и эритроцитов) у игроков американского футбола разного квалификации для определения их адаптационных (функциональных) резервов и степени готовности к предстоящим соревнованиям.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали игроки американского футбола в возрасте от 18 до 30 лет, мужского пола, разного уровня квалификации: *кандидаты в мастера спорта* (КМС) (*n*=20, спортивный стаж – от 5 до 10 лет), I разряд (*n*=20, спортивный стаж от 3 до 6 лет), массовые разряды (II-III) (*n*=20, спортивный стаж от 1 года до 3 лет). Исследование проводилось в одно и тоже время суток, в вечерние часы, в подготовительный период тренировочного процесса.

Для изучения функциональных особенностей буккального эпителия и эритроцитов у всех спортсменов по американскому футболу проводилось исследование микроэлектрофореза указанных клеток по методике Соловьева А.А. (патент РФ № 2168176 «Способ микроэлектрофореза клеток крови и эпителиоцитов и устройство для его осуществления» от 07.05.2001). Определение электрофоретической подвижности клеток проводилось с помощью комплекса «Цитоэксперт» (Удостоверение РФ от 14.06.05 №ФС 022а2005/174405) [3]. Исследование осуществлялось с соблюдением этических норм и принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (*World Medical Association Declaration of Helsinki* (1964, 2000 ред..), и утверждено локальным Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол заседания № 441 от 28.04.2015 г.).

Материал со слизистой щеки для исследования микроэлектрофореза буккальных эпителиоцитов забирался у спортсменов путем легких скользящих движений продизенфицированным тупфером по внутренней поверхности щеки. Предварительно из полости рта удалялась слюна. Далее соскоб переносили в бюкс, наполненный 1 мл 0,9%-ного раствора *NaCI*. С помощью дозатора отбирали 0,02 мл суспензии клеток, помещали в камеру для микроэлектро-

фореза, закрепленную на предметном столике микроскопа, окрашивали метиленовым синим и накрывали покровным стеклом симметрично относительно неизолированных графитовых электродов, которые смачивались жидкостью в камере. Между электродами и покровным стеклом помещали бумажные фильтры, предварительно смоченные в 0,9%-ного раствора *NaCI*. Анализировалась ЭФП 50-100 неповрежденных клеток с ядрами округлой формы.

Забор крови осуществлялся по стандартной методике путем прокола скарификатором боковой поверхности подушечки 4 пальца руки спортсмена и ее переносом грушей в количестве 1 мл в чистую пробирку при соблюдении всех правил асептики и антисептики. Далее кровь разводилась 0,9%-ным физиологическим раствором в соотношении 1:25. Полученной клеточной взвесью заполнялась камера комплекса «Цитоэксперт», производилась окраска метиленовым синим, накрывали покровным стеклом симметрично относительно неизолированных графитовых электродов, которые смачивались жидкостью в камере. Между электродами и покровным стеклом помещали бумажные фильтры, предварительно смоченные в 0,9%-ного раствора *NaCI*. Анализировалась ЭФП 100-150 эритроцитов.

В микрокамере комплекса «Цитоэксперт», предварительно нагретой до 37°С, под действием знакопеременного многовекторного электрического тока с частотой модуляции 0,3-1 Гц и силой тока 1500 мкА, с помощью окулярной линейки измерялась дистанция перемещения клеток (амплитуда колебания эритроцитов, плазмолеммы и ядра буккальных эпителиоцитов, Аср, мкм) и высчитывалась доля активных эритроцитов (в %) в выборочной клеточной популяции. Данные показатели в каждой группе спортсменов исследовались двукратно: до тренировочной нагрузки и сразу после тренировочной нагрузки (длительность тренировки составляла 60 минут и состояла из элементов игры в американский футбол).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «*Statistica* 6» и «*BioStat*» для «*Windows*». Полученные данные представлены в виде средних арифметических значений со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$) и 95% доверительными интервалами. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Показатели анализа электрофоретической подвижности клеток спортсменов разного уровня квалификации до и после тренировочной нагрузки представлены в табл. 1.

Таблица 1

Электрофоретическая подвижность клеток спортсменов по американскому футболу разного уровня квалификации до и после тренировочной нагрузки (мкм)

Популяция клеток, ЭФП, мкм		II-III разряды (n=20)		I разряд (n=20)		КМС (n=20)	
		До	После	До	После	До	После
Буккальный эпителий	Плазмолемма	2,2±0,2	1,3±0,2	3,5±0,1 pII-III=0,009	2,7±0,1 pII-III =0,007	4,3±0,1 pII-III =0,01 pI=0,02	3,5±0,1 pII-III =0,006 pI=0,025
	Ядро	4,3±0,4	2,8±0,3	6,7±0,2 pII-III=0,01	5,6±0,1 pII-III =0,006	7,6±0,2 pII-III=0,03 pI=0,045	6,9±0,1 pII-III =0,0065 pI=0,04
Эритроциты		10,7±0,6	8,4±0,3	12,2±0,7 pII-III=0,1	10,3±0,3 pII-III =0,025	15,1±0,4 pII-III=0,04 pI=0,044	13,1±0,3 pII-III=0,025 pI=0,039

Как видно из табл., еще до тренировочной нагрузки подвижность плазмолеммы и ядра клеток буккального эпителия и эритроцитов у спортсменов разных групп была различной и зависела от уровня их квалификации: чем выше уровень подготовленности спортсмена, тем активнее вели себя клетки, тем больше была амплитуда их передвижения в электрическом поле. Статистическая достоверность результатов была обнаружена во всех группах сравнения, за исключением групп сравнения по электрофоретической подвижности эритроцитов до тренировочной нагрузки у спортсменов с уровнем квалификации I разряд и массовые разряды. Таким образом, биоэлектрическая активность указанного пула клеток отражала уровень функционального состояния игроков американского футбола перед тренировочной нагрузкой. Выявленная зависимость между электрофоретической подвижностью эритроцитов и буккального эпителия и степенью подготовленности спортсменов до тренировки побудила нас проверить ее наличие и значение у спортсменов в период после тренировки.

После проведения тренировки отмечалось снижение показателей электрофоретической подвижности клеток буккального эпителия и эритроцитов во всех исследуемых группах игроков американского футбола, что,

по мнению В.Н. Крылова и А.В. Дерюгиной (2005), может объясняться ответной реакцией организма на физическую нагрузку в виде активации симпато-адреналовой системы, а именно механизм снижения электрофоретической подвижности связан с действием катехоламинов на мембрану клеток, которые, в свою очередь, определяют модификацию морфофункциональной организации клеток [4]. При этом анализ полученных результатов указывал на сохранение зависимости между величиной электрофоретической подвижности клеток и уровнем квалификации спортсменов, что, в свою очередь, подтверждает данные исследований, свидетельствующих о снижении симпатического тонуса при нагрузке у более тренированных лиц [5].

В табл. 2 отражены результаты доли активных эритроцитов в исследуемой популяции клеток у спортсменов разного уровня квалификации в период до и после тренировочной нагрузки. Как видно из таблицы, в донагрузочный период у спортсменов определялась следующая зависимость: чем выше уровень подготовленности игрока, тем больше в его крови наблюдалась доля активных эритроцитов. Следствием ответной реакции на тренировочную нагрузку являлось снижение доли активных эритроцитов во всех группах сравнения. При этом больший процент активных клеток продолжал сохраняться у спортсменов с более высоким уровнем подготовленности.

Таблица 2

Доля активных эритроцитов (%) в клеточной популяции у спортсменов по американскому футболу разного уровня квалификации до и после тренировочной нагрузки

II-III разряды (*n*=20)		I разряд (*n*=20)		КМС (*n*=20)	
До	После	До	После	До	После
89,1±0,9	81,2±0,8	94,3±0,7 *p*II-III=0,033	86,9±0,5 *p*II-III=0,04	99,3±0,6 *p*II-III=0,008 *p*I=0,015	93,9±0,6 *p*II-III=0,007 *p*I=0,02

Таким образом с ростом уровня квалификации игроков американского футбола отмечается как повышение электрофоретической подвижности, так и увеличение доли активных эритроцитов в исследуемых группах. Данное положение в первую очередь свидетельствует о более полноценной и качественной кислородтранспортной функции эритроцитов у более подготовленных спортсменов, что способствует быстрейшему получению работающими мышцами кислорода и энергетических субстратов и, соответственно, ускорению процессов приспособляемости к предъявляемым физическим нагрузкам.

Способность сохранения стабильности электрофоретической подвижности в экстракорпоральных условиях в условиях in vitro позволило выявить адаптацию клеток и, следовательно, адаптационные возможности организма в целом [4]. Известно, что адаптивный или повреждающий эффект любого фактора, а тем более комплекса факторов, как стресс, реализуется в условиях целостного организма опосредованно – через мембранные системы клеток. Состояние мембраны во многом определяет протекание физиологических и биохимических процессов и тем самым является исходным звеном в сложной цепи приспособительных модификаций организма на всех уровнях [2,11].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии прямой связи между морфофункциональным состоянием мембран и уровнем квалификации спортсменов, степенью их подготовленности и устойчивости к тренировочным нагрузкам, скоростью восстановления затраченных ресурсов и, в конечном итоге, величиной адаптационных резервов. При этом метод электрофоретической подвижности клеток может использоваться для диагностики адаптационных возможностей спортсменов и степени их готовности к предстоящим соревнованиям, так как изменение функционального состояния организма игроков американского футбола до и после тренировки адекватно отражается на показателях электрокинетических свойств буккальных эпителиоцитов и эритроцитов. При одинаковой степени интенсивности и длительности стрессового воздействия (физическая нагрузка) величина количественных различий электрокинетических свойств клеток способна достаточно точно отражать уровень тренированности спортсменов и степень вовлеченности адаптационных систем в этот процесс.

Выводы:

1. У игроков американского футбола до тренировочной нагрузки определяется следующая связь: чем выше уровень квалификации, тем больше величины электрофоретиче-

ской подвижности клеток, больше доля активных эритроцитов и, следовательно, выше уровень функциональной подготовленности.

2. У игроков американского футбола во всех исследуемых группах после тренировочной нагрузки отмечается уменьшение как электрофоретической подвижности клеток, так и доли активных эритроцитов в клеточной популяции, при этом зависимость между указанными величинами и уровнем тренированности сохраняется.

3. Оценивая уровень электрофоретической подвижности клеток у спортсменов разного уровня подготовленности с использованием метода микроэлектрофореза возможно прогнозирование их адаптационных (функциональных) резервов и степени готовности к предстоящим соревнованиям.

Литература

1. Бабаева З.Н. Сравнительное исследование свойств мембран эритроцитов при некоторых формах патологии: автореф. дис. .канд. биол. наук. Ташкент, 2000. 42 с.

2. Дерюгина А.В. Исследование типовых изменений электрокинетических свойств эритроцитов в норме и при альтерации функций организма: дис. …. док. биол. наук. Нижний Новгород, 2012. 257 с.

3. Занкеева А.Г. Оптимизация оценки эффективности лечения при рецидивирующем бронхите у детей с использованием микроэлектрофореза назальных эпителиоцитов: автореферат дис. … кандидата медицинских наук. Пермь, 2009. 24 с.

4. Крылов В.Н., Дерюгина А.В. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2005, №4. С. 364–366.

5. Крылов В.Н., Дерюгина А.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов и стресс // Физиология человека. 1998. Т.24, №6. С. 108–111.

6. Кузелин В.А., Егоркина С.Б., Соловьев А.А., Брындин В.В. Определение уровня тренированности спортсменов методом электрофоретической подвижности клеток // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2016. № 2 (134). С. 29–33.

7. Кутявина С.В. Динамика переживающих эпителиоцитов слизистой оболочки щеки и эритроцитов человека при действии некоторых биологически активных веществ: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. 23 с.

8. Левченкова Н.С. Электрокинетическая подвижность ядер клеток буккального эпителия при генерализованном парадонтите: автореф. дис.

References

Babaeva ZN. Sravnitel'noe issledovanie svoystv membran eritrotsitov pri nekotorykh formakh patologii [Comparative study of the properties of erythrocyte membranes in some forms of pathology] [dissertation]. Tashkent; 2000. Russian.

Deryugina AV. Issledovanie tipovykh izmeneniy elektrokineticheskikh svoystv eritrotsitov v norme i pri al'teratsii funktsiy organizma [Study of typical changes in electrokinetic properties of erythrocytes in normal and in alteration of body functions] [dissertation]. Nizhniy Novgorod; 2012. Russian.

Zankeeva AG. Optimizatsiya otsenki effektivnosti lecheniya pri retsidiviruyushchem bronkhite u detey s ispol'zovaniem mikroelektroforeza nazal'nykh epiteliotsitov [Optimization of the evaluation of the effectiveness of treatment in recurrent bronchitis in children using microelectrophoresis of nasal epitheliocytes] [dissertaion]. Perm'; 2009. Russian.

Krylov VN, Deryugina AB. Tipovye izmeneniya elektroforeticheskoy podvizhnosti eritrotsitov pri stressovykh vozdeystviyakh [Typical changes in electrophoretic mobility of erythrocytes under stress]. Byull. eksp. biol. i med. 2005;4:364-6. Russian.

Krylov VN, Deryugina AB. Elektroforeticheskaya podvizhnost' eritrotsitov i stress [Electrophoretic erythrocyte motility and stress]. Fiziologiya cheloveka. 1998;24(6):108-11. Russian.

Kuzelin VA, Egorkina SB, Solov'ev AA, Bryndin VV. Opredelenie urovnya trenirovannosti sportsmenov metodom elektroforeticheskoy podvizhnosti kletok [Determination of the level of fitness of athletes by the method of electrophoretic mobility of cells]. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2016;2(134):29-33. Russian.

Kutyavina SV. Dinamika perezhivayushchikh epiteliotsitov slizistoy obolochki shcheki i eritrotsitov cheloveka pri deystvii nekotorykh biologicheski aktivnykh veshchestv [Dynamics of epithelial cells of the mucous membrane of the human cheek and erythrocytes under the action of certain biologically active substances] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.

Levchenkova NS. Elektrokineticheskaya podvizhnost' yader kletok bukkal'nogo epiteliya pri generalizovannom paradontite [Electrokinetic mobility of nuclei of buccal epithelium cells in generalized periodontitis]

канд. мед. наук. Смоленск, 1996. 19 с.

9. 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.

10. Платонов В.Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Киев: Олимпийская литература, 1997. 584 с.

11. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физиол. наук. 2004. Т.35, № 1. С. 53–65.

12. Соловьев А.А., Сухенко Е.П., Гоголев В.Л. Новые технологии, приборное обеспечение и методики диагностики на основе прижизненного исследования живых клеток // Российский фонд технического развития. 2007. вып. 7. С. 29–38.

13. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: Учебник. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Олимпия Пресс, 2005. 528 с.

14. Солодков А.С. Адаптация в спорте: теоретические и прикладные аспекты // Теория и практика физической культуры. 1990. № 5. С. 3–5.

15. Солодков А.С. Адаптивные возможности человека // Физиология человека. 1982. Т. 8, № 3. С. 445–449.

16. Шамардин А.И. Функциональная подготовка в футболе: учебное пособие. М., 2010. 177 с.

17. Dobrzynska I., Szachowicz-Petelska B., Skrzydlewska E., Figaszewski Z.A. Protective effect of green tea on electric properties of rat erythrocytes membrane during ethanol intoxication // Journal of Environmental Biology. 2006. V.27, №2. P. 161–166.

18. Nakao M. New insights into regulation of erythrocyte shape // Current Opinion Hematology. 2002. V.9. P. 127–132.

19. Piagnerelli M., Boudjeltia K., Brohel D. Assessment of erythrocyte shape by flow cytometry techniques // Journal Of Clinical Pathology. 2007. V.60, №5. P. 549–554.

20. Wong P. The behavior of the human erythrocyte as an imperfect osmometer A hypothesis // Journal of Theoretical Biology. 2006. V. 238. P. 167–171.

[dissertation]. Smolensk (Smolensk region); 1996. 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.

Platonov VN. Obshchaya teoriya podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte [The general theory of training athletes in the Olympic sport]. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 1997. Russian.

Ryazantseva NV, Novitskiy VV. Tipovye narusheniya molekulyarnoy organizatsii membrany eritrotsita pri somaticheskoy i psikhicheskoy patologii [Typical violations of the molecular organization of the erythrocyte membrane in case of somatic and mental pathology]. Uspekhi fiziol. nauk. 2004;35(1):53-65. Russian.

Solov'ev AA, Sukhenko EP, Gogolev VL. Novye tekhnologii, pribornoe obespechenie i metodiki diagnostiki na osnove prizhiznennogo issledovaniya zhivykh kletok [New technologies, instrumentation and diagnostic techniques on the basis of intravital study of living cells]. Rossiyskiy fond tekhnicheskogo razvitiya. 2007;7:29-38. Russian.

Solodkov AS, Sologub EB. Fiziologiya cheloveka. Obshchaya. Sportivnaya. Vozrastnaya: Uchebnik [Human physiology. The total. Sports. Age: Textbook]. Izd. 2-e, ispr. i dop. Moscow: Olimpiya Press; 2005. Russian.

Solodkov AS. Adaptatsiya v sporte: teoreticheskie i prikladnye aspekty [Adaptation in sports: theoretical and applied aspects]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 1990;5:3-5. Russian.

Solodkov AS. Adaptivnye vozmozhnosti cheloveka [Adaptive capabilities of man]. Fiziologiya cheloveka. 1982;8(3):445-9. Russian.

Shamardin AI. Funktsional'naya podgotovka v futbole: uchebnoe posobie [Functional training in football: a tutorial]. Moscow; 2010. Russian.

Dobrzynska I, Szachowicz-Petelska B, Skrzydlewska E, Figaszewski ZA. Protective effect of green tea on electric properties of rat erythrocytes membrane during ethanol intoxication. Journal of Environmental Biology. 2006;27(2):161-6.

Nakao M. New insights into regulation of erythrocyte shape. Current Opinion Hematology. 2002;9:127-32.

Piagnerelli M, Boudjeltia K, Brohel D. Assessment of erythrocyte shape by flow cytometry techniques. Journal Of Clinical Pathology. 2007;60(5):549-54.

Wong P. The behavior of the human erythrocyte as an imperfect osmometer A hypothesis. Journal of Theoretical Biology. 2006;238:167-71.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 95–103

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 95–103

УДК: 616.831-005.4 DOI: 10.12737/article_59c4a481ddc7c5.05838022

ОПТИМИЗАЦИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

Н.П. СМИРНОВА*, А.А. МИХАЙЛОВА**

** ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В.Каннабиха ДЗМ», Волоколамское ш., 47, Москва, 125367, Россия, e-mail: smirnovanp61@bk.ru*

***ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия, e-mail: mikhailova.17@yandex.ru*

Аннотация. Процесс старения населения является глобальной тенденцией современности. Цереброваскулярные заболевания одни из самых распространенных патологических состояний в неврологии. Проблема коморбидности у лиц пожилого возраста диктует необходимость всестороннего комплексного подхода как в диагностике, так и в терапии.

В статье впервые изучены и проанализированы клинико-психологические характеристики у пожилого контингента пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, ассоциированной с различными вариантами метаболических нарушений и сахарным диабетом 2 типа, произведена оценка лабораторных показателей и их изменений в динамике. Испытаны и подобраны различные варианты рефлексотерапевтического воздействия с учетом психопатологического профиля в сравнении со стандартной схемой терапии.

Проведенное исследование показало, что комплексное однонапрвленное действие сочетания фармакотерапии с рефлексотерапией достоверно повысило его эффективность: стабилизировалось психоэмоциональное состояние и клиническая симптоматика, гармонизировались вегетативные проявления, улучшились показатели гликемии и холестеринемии у пациентов основных групп, дифференцированный подход показал достоверные значения в тревожно-депрессивной группе при использовании различных методов рефлексотерапии, у лиц депрессивно-ипохондрического профиля и с астено-депрессивным синдромом значимые результаты с использованием сочетанного варианта акупунктуры и фармакопунктуры. В группе контроля достоверных отличий не было. Отмечался пролонгированный эффект в основных группах, по сравнению с контрольной, подтвержденный катамнезом.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия), метаболические нарушения, пожилые пациенты, акупунктура, фармакопунктура, гиперхолестеринемия, гипергликемия.

OPTIMIZATION OF REGENERATIVE TREATMENT IN THE ELDERLY PATIENTS WITH DYSCULATORY ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH MODIFIABLE RISK FACTORS (HYPERCHOLESTEROLEMIA, HYPERGLYCEMIA)

N.P. SMIRNOVA*, A.A. MIKHAYLOVA**

** GBUZ "PKB named after Yu.V. Kannabich DZM", Volokolamskoye sh., 47, Moscow, 125367, Russia, e-mail: smirnovanp61@bk.ru*

*** The First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Trubetskaya street, 8, p. 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: mikhailova.17@yandex.ru*

Abstract. The aging of the population is a global trend of the present. Cerebrovascular diseases are one of the most common pathological conditions in neurology. The problem of comorbidity in the elderly dictates the need for a comprehensive approach in both diagnosis and therapy. For the first time, the authors studied and analyzed the clinical and psychological characteristics of an elderly patient population with

dyscirculatory encephalopathy associated with various variants of metabolic disorders and type 2 diabetes mellitus, and also evaluated laboratory parameters and their changes in dynamics. The authors tested and selected various variants of reflexology in accordance with the psychopathological profile in comparison with the standard therapy regimen.

This study showed that the complex unidirectional action of the combination of pharmacotherapy with reflex therapy significantly increased its effectiveness: a psycho-emotional state and clinical symptoms stabilized, vegetative manifestations were harmonized, the parameters of glycemia and cholesterolemia improved in patients of the main groups, the differentiated approach showed significant values in the anxiety-depressive group using various reflex therapy methods, in persons with depressive-hypochondriacal profile and with astheno-depressive syndrome significant the results were revealed using a combination of acupuncture and pharmacopuncture. In the control group, there were no reliable differences. There was a prolonged effect in the main groups in comparison with the control group, confirmed by the catamnesis.

Key words: chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy), metabolic disorders, elderly patients, acupuncture, pharmacopuncture, hypercholesterolemia, hyperglycemia.

Актуальность исследования. Цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем, т.к. за последнее десятилетие наблюдается угрожающий рост числа данных заболеваний в нашей стране [4,6,13]. Одним из самых распространенных патологических состояний в неврологической практике является поражение головного мозга сосудистой этиологии, к которым относится *дисциркуляторная энцефалопатия* (ДЭ) [3]. Главными причинами ДЭ являются атеросклероз церебральных артерий и артериальная гипертония. Усугубляют течение цереброваскулярных заболеваний как острых, так и хронических корригируемые факторы риска сердечно-сосудистой патологии такие, как повышенный уровень липидов, гипергликемия и абдоминальное ожирение [17], ведущую роль в возникновении которых играют психогенные факторы. В свою очередь психогении определяются эмоциональной неустойчивостью и все взрастающей в условиях мегаполиса нагрузкой на эмоциональную сферу человека. Кроме того, в России, как и во всем мире происходит старение населения. До 20% в крупных городах составляют пожилые люди [2]. Характерным для ДЭ у лиц пожилого возраста является многообразие клинических нарушений, сочетание неврологической, психической, соматической и эндокринной патологии. В стандартные протоколы лечения ДЭ обычно входят до 7-8 ноотропно-сосудистых препаратов, кроме того 2-3 антигипертензивных препарата и до 2 препаратов для лечения *сахарного диабета 2 типа* (СД2). Такая полипрагмазия часто приводит к невозможности контроля эффективности лечения, увеличивает риск побочных эффектов, снижает комплаентность пациента и повышает стоимость терапии.

Важным моментом в лечении ДЭ у пожилого контингента больных является учет всей многообразной клинической картины, подбор адекватных доз медикаментозных средств, снижение побочного влияния фармакотерапии, возможность уменьшить дозы психотропных препаратов и увеличение эффективности лечения [10].

Учитывая, что развитию ДЭ способствует ряд корригируемых факторов риска (артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, курение, избыточная масса тела), представляется очевидным, что коррекция образа жизни, модификация влияния факторов риска могут явиться способом профилактики цереброваскулярной патологии [17].

Цель исследования – оценка эффективности акупунктуры и фармакопунктуры антигомотоксическими препаратами, применяемыми в комплексном восстановительном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, ассоциированной с различными вариантами метаболических нарушений (гиперхолестеринемия, гипергликемия).

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 127 больных с диагнозом ДЭ, протекающая на фоне СД2.

Критериями включения в исследование были: возраст 61-69 лет (средний возраст 65±4,6 лет); подтвержденный диагноз ДЭ без инсульта в анамнезе; наличие информированного согласия. Диагностика хронической ишемии головного мозга проводилась в соответствии с критериями наличия неврологических и

нейропсихологических признаков поражения головного мозга, анамнестических, клинических, инструментальных признаков церебральной дисциркуляции, причинно-следственных связей между ними, клинических и параклинических признаков прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Критерии исключения: наличие деменции тяжелой степени, сопутствующая сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации; заболевания крови, инсулинозависимый сахарный диабет.

В группы терапии были включены больные ДЭ 1-2 степени, осложненной СД2, которые были распределены на контрольную и основную группы, сопоставимые по основным изучаемым признакам: возраст, клинические проявления и их выраженность, состояние лабораторных показателей и состояние микроциркуляторного русла.

Контрольную группу составили 30 больных, получавших только стандартную *психофармакотерапию* (ПФТ). Основная группа 97 пациентов была разделена на три подгруппы в зависимости от проводимых рефлексотерапевтических методов лечения в сочетании с ПФТ: 1) получавшие сочетанную терапию, состоящую из стандартного лечения (ПФТ) и *акупунктуры* (АП); 2) сочетанную с *фармакопунктурой* (ФП) антигомотоксическими препаратами; 3) ПФТ в сочетании АП и ФП.

У больных в клинической картине наблюдались следующие симптомы: головные боли и ощущение тяжести в голове, головокружение, нарушение походки, колебание цифр АД, астенические явления, диссомния, эмоциональная лабильность, шум в ушах и в голове, нарушение памяти и внимания, снижение умственной работоспособности.

Изучались психологические особенности больных с ДЭ, ассоциированной с модифицируемыми факторами риска. Клинические характеристики основной и контрольной групп были сопоставимы и не носили достоверных различий. Проведенное психологическое обследование с помощью теста *MMPI* [5,16] выявило 52 больных с тревожно-депрессивным синдромом, 47 – с депрессивно-ипохондрическим, 28 – с астено-депрессивным. Обнаружены следующие закономерности показателей шкал теста *MMPI*: у лиц с тревожно-депрессивным синдромом были высокие значения шкалы *F* и шкал 1,2,3,7,8.

Лабораторные показатели выявили гиперхолестеринемию и гипергликемию. С помощью современных прикладных программ (*Statistica* 6.0) проводился анализ статистических данных.

Методы лечения. Больные контрольной группы получали терапию, включающую антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропные, вазоактивные, сахароснижающие препараты. Пациенты основной группы получали наряду с ПФТ и антидиабетическими препаратами рефлексотерапию. *В 1-ой подгруппе* в виде АП, действие которой направлено на стимуляцию *биологически активных точек* (БАТ) сегментарного и общего действия, что позволяло сбалансировать деятельность мозга и вегетативной нервной системы, оказать седативный и сахароснижающий эффект. Воздействие проводилось стальными иглами на точки, расположенные в области головы, в области шейно-воротниковой зоны, точки верхних и нижних конечностей, на аурикулярные точки. При выборе точек учитывались общие принципы подбора и воздействие на саногенетические механизмы регуляции углеводного обмена, способствующие усилению гипогликемического эффекта, улучшению работы толстого и тонкого кишечника, выделительных процессов. Во время одного сеанса использовались 3 -4 корпоральных точки и 2-3 аурикулярных. Курс лечения состоял из 10-15 сеансов, проводимых через день.

Во 2-ой подгруппе использовалась ФП, для нее применяли *антигомотоксические препараты* (АГТП) фирмы «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ»(Баден-Баден, Германия): *Traumeel S, Lymphomyosot, Cerebrum compositum N.*

Выбор препарата *Cerebrum compositum N* был обусловлен симптоматикой и патогенетическими механизмами ДЭП. Препарат использовался при функциональных нарушениях деятельности головного мозга и расстройствах церебрального кровообращения. Его действие основано на стимуляции метаболизма, оптимизации корково-подкоркового взаимодействия, уменьшении ирритации коры, снижении выраженности пароксизмальных форм активности, влияло на обмен катехоламинов, стимулируя их катаболизм, т.о. оказывало психоактивирующий эффект, слабое холинолитиче-

ское действие, антипаркинсонический и тимолептический эффекты [11,12].

Traumeel S применялся с целью оказания противовоспалительного, антиэкссудативного, иммуностимулирующего, регенерирующего, обезболивающего, антигеморрагического, венотонизирующего, антитромботического действия, для холестеринснижающего эффекта и улучшения микроциркуляции, а также поддержания и улучшения клеточного дыхания и окислительно-восстановительных процессов [15].

Lymphomyosot использовался как препарат применяющийся в комплексной антигомотоксической терапии сахарного диабета [7-9], обладающий венотонизирующим, противоотечным (отек тканей при сахарном диабете, которые окружают периферические нервы, приводящий к нарушению их функций) и спазмолитическим эффектами, улучшающий реологические свойства крови, для получения детоксикационного, иммуномодулирующего действия, оптимизирующего процесс взаимодействия между клетками в иммунной, нервной и эндокринной системах.

Терапевтическое действие ФП было обусловлено двойным эффектом: тонким регулирующим воздействием препарата на энергетическое состояние акупунктурных меридианов и пролонгированной стимуляцией точек [1,14].

Инъекции выполнялись с помощью инсулинового шприца по 0,3-0,5 мл в каждую АТ сначала внутрикожно до появления «лимонной корочки», затем создавалось депо на канонической глубине до появления предусмотренных ощущений [1]. Длительность курса лечения составляла 4 недели: первые 2 недели 3 раза в неделю, далее по 2 раза в неделю

ФП осуществлялась в следующие точки акупунктуры (АТ): *T20 , T14, VB20,VB21, V11, 14, 43, 60, TR5, 15, 23, GI4, 10,11, 14, E8,25,36, RP6, VC4*, в аурикулярные точки 55, 17 и 18 (аккуратно, как подкожная инъекция, чтобы не повредить хрящ ушной раковины)

В 3-ей подгруппе применялось сочетание АП и ФП. Проводились сеансы фармакопунктуры три раза в неделю одновременно с сеансами акупунктуры.

Для определения эффективности методов лечения оценивали клинические проявления ДЭ (головные боли и ощущения тяжести в голове, головокружение, шаткость походки, астенические явления, диссомния, эмоциональная лабильность, шум в ушах и в голове, нарушение памяти и внимания, снижение умственной работоспособности), клинико-психологические характеристики и лабораторные показатели (глюкоза крови, холестерин) до лечения и на 25-28 день терапии.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования в основной группе, в которой пациенты получали рефлексотерапию (подгруппы с АП, ФП и АП+ФП) отмечалась статистически значимая положительная динамика клинических (субъективных и объективных) показателей на 4-5 дней раньше, чем в контрольной группе. В то же время у больных в контрольной группе выявлялись побочные эффекты ПФТ в виде общей слабости, сонливости, усиления головокружения, сухости во рту, диспептических явлений. К 6-8 сеансу в основной группе уменьшались диссомнические проявления, утомляемость и эмоциональная лабильность. В основной группе позитивная динамика была более устойчивой.

Динамика психо-эмоциональных показателей в тестах MMPI выявила снижение показателей «невротической триады».

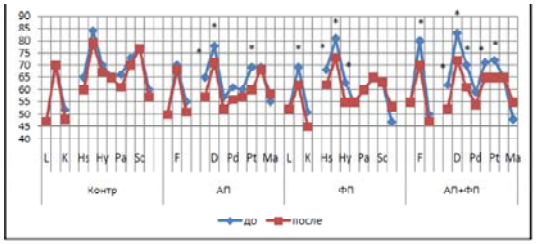


Рис. 1. Сравнение профилей MMPI пациентов контрольной и основных групп (АП, ФП и АП+ФП) с тревожно-депрессивным синдромом до и после лечения (* – p<0,05)

В результате проведенной терапии у лиц с тревожно-депрессивным синдромом в тестах *MMPI* тип профиля не менялся. На фоне лечения во всех группах произошло снижение шкал «невротической триады», но у основных подгрупп динамика показателей 1,2 и 3 шкал была более существенной и носила статистически значимые различия (p<0,05). Было отмечено, что при использовании разных методов помимо значимого снижения шкал невротической триады, в группе АП достоверно уменьшилась 7 шкала, в группе ФП шкала *F*, в группе АП+ФП статистически значимое снижение шкал F, 6 и

7, что коррелировало с достоверным улучшением психоэмоционального состояния.

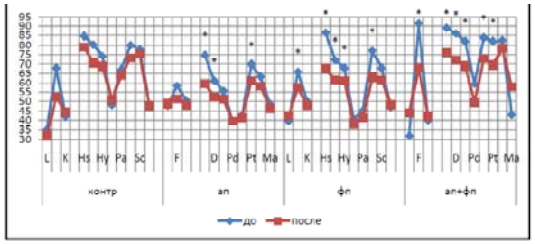


Рис. 2. Сравнение профилей *MMPI* пациентов контрольной и основных групп (АП, ФП и АП+ФП) с депрессивно-ипохондрическим синдромом до и после лечения (* – $p<0,05$)

Под влиянием комплексной терапии у лиц с депрессивно-ипохондрическим синдромом в тестах *MMPI* также тип профиля не менялся. На фоне лечения во всех группах, как контрольной, так и основных, произошло снижение показателей «невротической триады». В группе получавшей АП значимое снижение показали шкалы *F*, 1, 2 и 7 ($p<0,05$). В группе ФП шкалы *F*, 1, 2,3,7 достигли статистически значимой разницы ($p<0,05$). В группе АП+ФП статистически значимое снижение шкал *F*, 1,2,3,6,7 и 9, что указывало на существенное улучшение эмоционального состояния на фоне сочетанной терапии. В контрольной группе значение шкал *F*, 2, 7 снижалось, однако 2 и 7 шкалы сохранялись на высоких показателях.

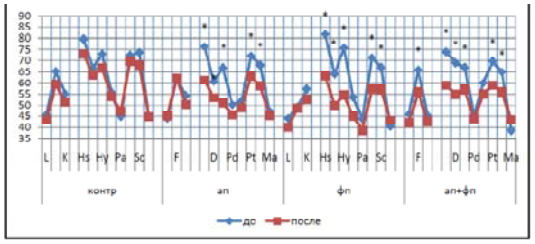


Рис. 3. Сравнение профилей MMPI пациентов контрольной и основных групп (АП, ФП и АП+ФП) с астено-депрессивным синдромом до и после лечения (* – $p<0,05$)

После проведенного лечения у лиц с астено-депрессивным синдромом в тестах *MMPI* тип профиля не менялся. На фоне лечения во всех группах произошло снижение шкал «невротической триады», однако динамика показателей 1, 2 и 3 шкал у основных подгрупп была более существенной и носила статистически значимые различия ($p<0,05$). При использовании разных методов РТ помимо значимого снижения шкал невротической триады, в группе АП достоверно уменьшилась 7 и 8 шкала, в группе ФП – шкалы 4,7,8, в группе АП+ФП статистически значимое снижение шкал *F*, 6 и 7, 8, что отражало достоверное улучшение психоэмоционального состояния.

Положительные изменения наблюдались по биохимическим показателям. После проведенного лечения отмечалась статистически значимая положительная динамика в основных подгруппах, получавших комплексную терапию, анализ уровня холестерина показал более существенное снижение в группах АП, ФП и АП+ФП ($p<0,05$), чем в группе, получавшей только ПФТ.

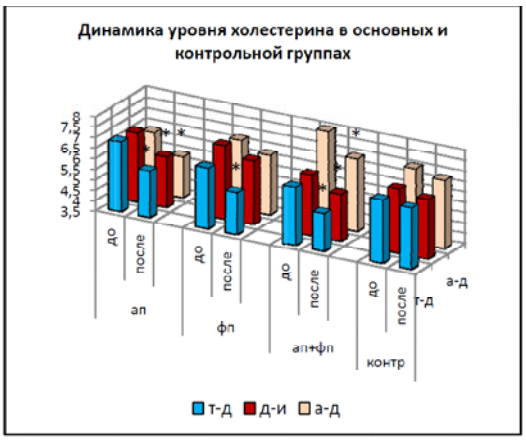


Рис. 4. Динамика уровня холестерина в основных и контрольной группах с различными психопатологическими синдромами (* – $p<0,05$) (т-д – тревожно-депрессивный, д-и – депрессивно-ипохондрический, а-д – астено-депрессивный синдромы)

При сравнении групп различного психопатологического профиля *MMPI* статистически значимая положительная динамика уровня холестерина на фоне лечения отмечалась во всех подгруппах тревожно-депрессивной, депрессивно-ипохондрической и астено-депрессивной по сравнению с контрольной ($p<0,05$). Однако существенная статистически значимая разница выявлялась в группе, получавшей АП+ФП у лиц с астено-депрессивным синдромом ($p<0,01$), у больных с тревожно-депрессивным и депрессивно-ипохондрическим синдромом динамика холестерина была достоверной $p<0,05$. В группе, получавшей ФП статистически значимая динамика ($p<0,05$) отмечалась в подгруппе тревожно-депрессивного профиля, у астено-

депрессивной и депрессивно-ипохондрической динамика имела вид тенденции к улучшению (p≤0,05). В группе, получавшей АП динамика холестерина во всех подгруппах выявляла статистически значимое уменьшение гиперхолестеринемии (p<0,05). В итоге, у больных тревожно-депрессивным синдромом статистически значимая динамика отмечалась при использовании всех видов РТ. У больных с депрессивно-ипохондрическим синдромом более значимое снижение исследуемых показателей при использовании АП и АП+ФП, применение только ФП имело вид тенденции. У пациентов с астено-депрессивным синдромом статистически достоверное улучшение было при использовании АП и АП+ФП.

На фоне терапии отмечалась статистически значимая положительная динамика уровня глюкозы в основных группах, получавших комплексное лечение, анализ уровня гипергликемии показал более значимое снижение в группах АП, ФП и АП+ФП (p<0,05), чем в группе, получавшей только ПФТ. При сравнении РТ групп, получавших акупунктуру, фармакопунктуру и их комбинацию статистически значимой разницы не выявлялось (p>0,05), однако более выраженная динамика была у группы сочетающей АП+ФП, что указывало на потенцирующий эффект комбинированного лечения на гипергликемию.

Рис. 5. Динамика уровня глюкозы в основных и контрольной группах с различными психопатологическими синдромами (* – p<0,05) (т-д – тревожно-депрессивный, д-и – депрессивно-ипохондрический, а-д – астено-депрессивный синдромы)

При сравнении групп по ведущему психопатологическому синдрому статистически значимая положительная динамика уровня глюкозы на фоне лечения отмечалась во всех подгруппах по сравнению с контрольной (p<0,05). Наибольшая разница определялась у пациентов депрессивно-ипохондрического профиля в группе, получавшей акупунктуру в комбинации с фармакопунктурой, у тревожно-депрессивных и астено-депрессивных типов этой группы уменьшение показателей гликемии достигло значимого значения (p<0,05). В группе ФП и группе АП достоверная динамика (p<0,05) отмечалась во всех подгруппах. Группа контроля также показала снижение уровня глюкозы, но этот показатель не достигал статистически значимого уровня (p>0,05). В результате все подгруппы хорошо реагировали на комбинированное лечение (РТ +ПФТ), более значимый эффект отмечался на фоне применения АП+ФП.

Заключение. Таким образом, лечение больных с ДЭ, ассоциированной с сахарным диабетом является сложной актуальной задачей, так как эти заболевания взаимоотягощающе действуют на состояние пациентов. Сочетание фармакотерапии с рефлексотерапией показало возможность комплексного однонаправленного действия на модифицируемые факторы риска гипергликемию и гиперхолестеринемию.

Применение у больных с ДЭ, ассоциированной с СД2 в комплексном лечении АП и ФП антигомотоксическими препаратами достоверно повысило его эффективность: вследствие лечения улучшились показатели уровня глюкозы и холестерина у пациентов основных групп. Настоящее исследование показало эффективность дифференцированного воздействия на улучшение психоэмоционального статуса пациентов различного профиля. Лечение больных с ДЭ и модифицируемыми факторами риска должно быть дифференцированным в зависимости от коморбидной психопатологической симптоматики. Сочетанное применение АП+ФП показало суммирующий лечебный эффект в группе пациентов с депрессивно- ипохондрическим синдромом.

Эффективность применения АП и ФП была подтверждена катамнестическими наблюдениями в течении 6-12 месяцев за основной и контрольной группами. В основной группе сохранялись стойкие позитивные изменения в течение наблюдаемого периода, контрольная

группа к концу наблюдаемого срока выявляла ухудшение исследуемых параметров.

Разработанный метод дифференцированного воздействия комплексного применения рефлексотерапии и ПФТ, как восстановительного лечения у больных с ДЭ, ассоциированной с корригируемыми факторами риска – позволяет внедрить в лечебную практику эффективный способ терапии позволяющий в ряде случаев снизить фармакологическую нагрузку, уменьшить побочные эффекты фармакотерапии и увеличить клиническую результативность лечения.

Предложенный метод лечения рекомендуется для повышения его эффективности и снижения побочных явлений ПФТ у больных пожилого возраста с ДЭ, ассоциированной с СД2. Следует учитывать данные психопатологического профиля личности пациента при обследовании и лечении больных с ДЭ, ассоциированной с СД2. Предпочтительно использовать для пациентов с астено-депрессивным и депрессивно-ипохондрическим синдромом сочетание АП и ФП, для тревожно-депрессивных – как АП, так и ФП, или их комбинацию.

Целесообразно использовать для снижения уровня холестерина и глюкозы крови корпоральные и аурикулярные точки общего и локального действия. Для этого надо применять точки, обеспечивающие максимальное воздействие на саногенетические механизмы регуляции углеводного, водно-солевого и липидного обменов веществ, способствуя усилению гипогликемического эффекта.

Основными точками выбора в корпоральной методике были точки каналов сердца, перикарда, трёх обогревателей, печени, тонкого кишечника, желудка, поджелудочной железы и задне-срединного канала. Воздействие на точки меридиана желудка *E* 37 и *E* 39 способствовало улучшению работы толстого и тонкого кишечника, усилению выделительных процессов, снижению расстройств пищеварения.

Аурикулярные точки: 19 (гипертония), 59 (гипотензивная), 21 (сердца), 22 (железы внутренней секреции), 51 (симпатическая нервная система), 34 (кора головного мозга), 33 (лоб), 35 (висок), 55 (шэнь-мэнь), 25 (ствол мозга) и др.

Рекомендуется включать с целью воздействия на психопатологическую симптоматику в рефлексотерапевтическую схему корпоральные и аурикулярные точки общего действия. Для этого использовались точки, позитивно влияющие на психологический статус пациента, стабилизацию работы сердечно-сосудистой системы. Акцент делался на аурикулярные точки: 19 (гипертония), 59 (гипотензивная), 21 (сердца), 22 (железы внутренней секреции), 51 (симпатическая нервная система), 34 (кора головного мозга), 33 (лоб), 35 (висок), 55 (шэнь-мэнь), 25 (ствол мозга) и др. Корпоральные точки: головы, воротниковой зоны, на конечностях. Воздействие на точки на руках: иньского меридиана перикарда – *MC* 6 регулировали функцию пищеварения, улучшали нервно-психическое состояние, на ногах: точки иньского меридиана селезенки – поджелудочной железы *RP* 6 и *RP* 9 использовались при недостаточной функции желудка и поджелудочной железы, бессоннице.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура (фаракопунктурная рефлексотерапия). М.: Арнебия, 2002. 208 с.

2. Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Шучалин О.Г., Вишнякова Т.И., Рашидова Э.Ш., Смирнова Л.А., Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике // РМЖ. 2009. №20. С. 1320

3. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные расстройства, связанные с поражением мелких сосудов // Вестник неврологии, психиатрии и нейро-

References

Agasarov LG. Farmakopunktura (farakopunkturnaya refleksoterapiya) [Pharmacopuncture (pharacopuncture reflexotherapy)]. Moscow: Arnebiya; 2002. Russian.

Dadasheva MN, Podrezova LA, Shuchalin OG, Vishnyakova TI, Rashidova ESh, Smirnova LA, Agafonov BV, Shevtsova NN. Algoritm terapii distsirkulyatornoy entsefalopatii u bol'nykh s arterial'noy gipertenziey v obshchey vrachebnoy praktike [Algorithm of therapy of discirculatory encephalopathy in patients with arterial hypertension in general medical practice]. RMZh. 2009;20:1320. Russian.

Damulin IV. Sosudistye kognitivnye rasstroystva, svyazannye s porazheniem melkikh sosudov [Vascular cognitive disorders associated with involvement of

хирургии. 2014. № 7. С. 56–61.

4. Ермолаева А.И. Особенности течения цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете типа 2 и гипотиреозе: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009.

5. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демушкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.

6. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения // Фарматека. 2011. №7. С. 87–94.

7. Кайм У. «Инкурабельная» диабетическая язва стопы // Биологическая терапия. 2008. №1. С. 10–11.

8. Кайм У. Нарушения микроциркуляции при сахарном диабете типа 2 // Биологическая медицина. 2012. №1. С. 37–40.

9. Киркман М.Ф. Метаболический синдром // Биологическая терапия. 2008. №1. С. 4–7.

10. Михайлова А.А. Диагностика и комплексная коррекция психосоматических и соматоформных расстройств: Дис. … д-р мед. наук. Тула, 2003.

11. Румянцева Г.М. Место препарата "Церебрум композитум Н" в терапии психических и психосоматических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Том 06. № 6. С. 293–297.

12. Румянцева Г.М., Степанов А.Л. Роль комплексных гомеопатических препаратов в терапии психических расстройств: показания, динамика, эффективность // Биологическая медицина. 2012. №1. С. 42–50.

13. Смирнов М.В., Фирсов А.А. Нейропротективная терапия речевых нарушений в остром периоде

small vessels]. Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii. 2014;7:56-61. Russian.

Ermolaeva AI. Osobennosti techeniya tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy pri sakharnom diabete tipa 2 i gipotireoze [Features of the course of cerebrovascular diseases in type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.

Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kupeev VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannye tekhnologii diagnostiki [Selected diagnostic technologies: Monograph]: Monografiya. Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

Zhivolupov SA, Samartsev IN. Sovremennyy klinicheskiy analiz tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy: uzlovye voprosy differentsial'noy diagnostiki i patogeneticheskogo lecheniya [Modern clinical analysis of cerebrovascular diseases: nodal questions of differential diagnosis and pathogenetic treatment]. Farmateka. 2011;7:87-94. Russian.

Kaym U. «Inkurabel'naya» diabeticheskaya yazva stopy ["Incurable" diabetic foot ulcer]. Biologicheskaya terapiya. 2008;1:10-1. Russian.

Kaym U. Narusheniya mikrotsirkulyatsii pri sakharnom diabete tipa 2 [Disturbances of microcirculation in type 2 diabetes mellitus]. Biologicheskaya meditsina. 2012;1:37-40. Russian.

Kirkman MF. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic Syndrome]. Biologicheskaya terapiya. 2008;1:4-7. Russian.

Mikhaylova AA. Diagnostika i kompleksnaya korrektsiya psikhosomaticheskikh i somatoformnykh rasstroystv [Diagnosis and complex correction of psychosomatic and somatoform disorders] [dissertation]. Tula (Tula region); 2003. Russian.

Rumyantseva GM. Mesto preparata "Tserebrum kompozitum N" v terapii psikhicheskikh i psikhosomaticheskikh rasstroystv [Place of the drug "Cerebrum compositum N" in the therapy of mental and psychosomatic disorders]. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2004;06(6):293-7. Russian.

Rumyantseva GM, Stepanov AL. Rol' kompleksnykh gomeopaticheskikh preparatov v terapii psikhicheskikh rasstroystv: pokazaniya, dinamika, effektivnost' [The role of complex homeopathic drugs in the therapy of mental disorders: indications, dynamics, effectiveness]. Biologicheskaya meditsina. 2012;1:42-50. Russian.

Smirnov MV, Firsov AA. Neyroprotektivnaya terapiya rechevykh narusheniy v ostrom periode ishemi-

де ишемического инсульта // Поликлиника. 2011. №5 (1). С. 46–48.

14. Степанченко А.В., Марьяновский А.А. Практикум по антигомотоксической фармакопунктуре. Введение. М.: Арнебия, 2003. 80 с.

15. Фурсов С.Е. Применение сверхмалых доз лекарственных средств в восстановительной терапии иммунологических и психо-неврологических расстройств. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1999.

16. 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.

17. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008. 324 с.

cheskogo insul'ta [Neuroprotective therapy of speech disorders in the acute period of ischemic stroke]. Poliklinika. 2011;5(1):46-8. Russian.

Stepanchenko AV, Mar'yanovskiy AA. Praktikum po antigomotoksicheskoy farmakopunkture. Vvedenie [A workshop on antihomotoxic pharmacopuncture. Introduction]. Moscow: Arnebiya; 2003. Russian.

Fursov SE. Primenenie sverkhmalykh doz lekarstvennykh sredstv v vosstanovitel'noy terapii immunologicheskikh i psikho-nevrologicheskikh rasstroystv [The use of ultra-small doses of drugs in the recovery therapy of immunological and psycho-neurological disorders] [dissertation]. Moscow [Moscow region]; 1999. 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: Monografiya [Theory and practice of restorative medicine: Monograph]. Pod red. V.A. Tutel'yana. Tula: Tul'skiy poligrafist – Moscow: Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk; 2004. T. I. Russian.

Chazova IE, Mychka VB. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic Syndrome]. Moscow: Media Medika; 2008. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 104–108

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 104–108

УДК: 616-001.17 DOI: 10.12737/article_59c4a5664962b7.12610607

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВОЙ РАНЫ В УСЛОВИЯХ ВЛАЖНОЙ СРЕДЫ

В.Л. КУЗНЕЦОВА[*], А.Г. СОЛОВЬЕВА[*], С.П. ПЕРЕТЯГИН[**], О.В. КОСТИНА[*], М.В. ПРЕСНЯКОВА[*], П.В. ПЕРЕТЯГИН[*], А.С. ЛУЗАН[*]

[*]*ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России,*
Верхне-Волжская набережная, 18, г. Нижний Новгород, 603155, Россия, e-mail: kuznetsova07@list.ru
[**] *Ассоциация Российских Озонотерапевтов,*
ул. Б. Панина, 9, г. Нижний Новгород, 603089, Россия, e-mail: psp_aro@mail.ru

Аннотация. Целью работы была оценка влияния условий влажной среды при лечении ожоговой раны на метаболический гомеостаз крови экспериментальных животных. Эксперимент проведён на 15 крысах-самцах линии *Wistar*. Выделены 3 группы: первая состояла из интактных здоровых крыс, вторая и третья включала животных, получивших ожоги 20% поверхности тела. Животным второй группы ежедневно, в течение 10 дней, обрабатывали раны мазью «Левомеколь». Крысы третьей группы после термической травмы находились трое суток во влажной среде, затем получали терапию аналогичную терапии животных второй группы. Крыс выводили из эксперимента на 10-е сутки путем декапитации под комбинированным наркозом (золетил+ксила). Определение основных биохимических показателей сыворотки крови проводили на автоматическом анализаторе *ILAB* 650 (Италия, США, Япония). Отмечено, что у животных второй группы на 10 день термической травмы повышено содержание глюкозы, мочевины, общего холестерина, снижена активность аланинаминотрансферазы. В третьей группе данные биохимические показатели были в пределах нормы. Выявлено, что у крыс, получивших терапию во влажной среде, повышен уровень концентрации мочевой кислоты, обладающей антиоксидантной активностью, а также отмечено низкое содержание альбуминов – источника аминокислот, которые активно используются в процессе репарации.

Ключевые слова: ожог, терапия, влажная среда, биохимические показатели.

BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD SERUM IN RATS DURING THERAPY OF THERMAL INJURY IN THE WATER ENVIRONMENT

V.L. KUZNETSOVA[*], A.G. SOLOVEVA[*], S.P. PERETYAGIN[**], O.V. KOSTINA[*], M.V. PRESNYAKOVA[*], P.V. PERETYAGIN[*], A.S. LUZAN[*]

[*]*Federal State Budgetary Institution «Privolzhsky Federal Research Medical Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Verkhne-Volzhskaya embankment, 18, Nizhny Novgorod, 603155, Russia, e-mail: kuznetsova07@list.ru*
[**] *Association of Russian Ozonotherapists, Panin str., 9, Nizhni Novgorod, 603089, Russia, e-mail: psp_aro@mail.ru*

Abstract. The purpose of this work was to evaluate the influence of water environment in the treatment of burn wound on the metabolic homeostasis of the blood of experimental animals. The experiment was performed on Wistar rats. There were 3 groups: the first consisted of intact healthy rats (control), the second and the third groups included animals with burns (20% of the surface of the body). Wounds of animals of the second group every day for 10 days were processed by the ointment “Levomikol”. Rats of the third group after thermal injury were three days in a water environment and received the similar therapy of animals of the second group. Determination of the main biochemical parameters of blood serum were performed on the automatic analyzer ILAB 650 (Italy, USA, Japan). It was noted that contents of glucose, urea, total cholesterol were increased and the alanine aminotransferase activity was reduced in animals of the second group on 10 day of thermal injury. In the third group the data of biochemical parameters were within normal limits. It was revealed that rats were receiving the therapy in a water environment had increased

level of uric acid concentrations with antioxidant activity and low concentration of albumin, which are a source of amino acids and are widely used in the process of reparation.

Key words: burn, therapy, water environment, biochemical parameters.

При всем многообразии методов местного лечения ожогов до сих пор остаётся одной из основных задач – создание оптимальных условий для заживления раневой поверхности [2]. В течение многих лет применяется тактика лечения ожоговых ран под сухим струпом. При данном способе лечения во время перевязок неизбежно происходит травматизация ожоговой поверхности, увеличивается зона паранекроза, усугубляется интоксикация, образуется грубая рубцовая ткань. Есть работы, свидетельствующие о повышении эффективности репарации ожоговой раны в условиях влажной среды [3,5]. Однако до настоящего времени нет однозначного мнения по поводу идеального и универсального метода ведения ожоговых ран.

Цель исследования – оценка влияния условий влажной среды при лечении ожоговой раны на метаболический гомеостаз крови экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования. Выполнен эксперимент на 15 крысах-самцах линии *Wistar* массой 350-400 г, в ходе которого животных разделили на 3 группы: *первая* состояла из интактных здоровых крыс (контроль), вторая и третья включала животных, получивших ожоги 20% поверхности тела. Ожог осуществляли под общей анестезией контактным способом – путём опускания участка тела животного в кипящую жидкость (при t=100^{0}С). Экспозиция составила 3 сек. Животным *второй* группы ежедневно, в течение 10 дней, проводили инфузионную терапию в виде внутрибрюшинных инъекций 1 мл физиологического раствора, раны обрабатывали общепринятым препаратом – мазью «Левомеколь». Крыс *третьей* группы сразу после ожога помещали на трое суток в индивидуальный изолятор, заполненный изотоническим раствором хлорида натрия (при t=37^{0}С). Смена раствора осуществлялась 3 раза в сутки. С четвертых суток по десятые крысы получали терапию аналогичную терапии животных второй группы. Крыс выводили из эксперимента на 10-е сутки путем декапитации под комбинированным наркозом (золетил (60 мг/кг) + ксила (6 мг/кг)). Условия работы с животными соответствовали правилам Европейской Конвенции *ET/S* 129, 1986 и директивам 86/609 *ESC*. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России (протокол №2 от 10.03.2015).

Основные биохимические показатели сыворотки крови (глюкоза, общий билирубин, мочевина, мочевая кислота, креатинин, общий белок, альбумины, общий холестерин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) определяли с помощью автоматического анализатора *ILAB* 650 (Италия, США, Япония) и наборов *BioSystems* (Испания).

Статистический анализ выполнен с применением программы *Statistica* 6 (*StatSoft, Inc.*). Количественные данные описаны медианой, первым и третьим квартилями *Me (Q1; Q3).* Сравнение независимых переменных проведено по *U*-критерию Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Визуальное наблюдение и фотодокументирование животных показали, что течение раневого процесса во второй и третьей группах имело отличия. У крыс второй группы с первых суток после нанесения травмы формировался ожоговый струп. На 7 сутки эксперимента наблюдались явления краевой эпителизации раневого дефекта, к 10-м суткам – частичная эпителизация ожоговых ран.

У животных, находившихся в течение трёх суток после термической травмы в водной среде, отмечали ускорение процессов заживления раны. В третьей группе не наблюдали образования некротического струпа, только к 4-м суткам у крыс на поверхности раны образовывалась тонкая сухая некротическая пленка. На 5-е сутки по её краям и местами под ней отчетливо была видна эпителизация.

В ходе проведённого исследования установлено, что у крыс второй группы концентрация мочевины выше, чем в контроле (p_1=0,048), в то время как у животных третьей группы содержание этого метаболита статистически достоверно не отличалось от интактной группы (p_2=0,921) (табл. 1). Известно, что мочевина является конечным продуктом распада белков и маркёром эндогенной интоксикации. Вероятно, что высокий уровень мочевины указывает

на повышенную скорость катаболических реакций в ожоговой ране у животных второй группы [4,10]. Следует отметить, что у крыс второй группы зона термического повреждения была больше на начальном этапе лечения за счет образования некротического струпа, в отличие от животных третьей группы.

Таблица 1

Сравнительный анализ содержания биохимических показателей сыворотки крови у исследуемых групп крыс

Анализируемые показатели	Контроль	Ожог 20%	
	I группа n=5	II группа n=5	III группа n=5
	1	2	3
Глюкоза, ммоль/л	13,3* 12,0–16,7**	21,2 19,8–21,6 p_1= 0,008	16,2 13,6–16,4 p_2=0,376 p_3=0,057
Мочевина, ммоль/л	5,05 4,05–5,85	6,45 5,55–7,90 p_1= 0,048	5,50 3,50–5,70 p_2=0,921 p_3=0,228
Мочевая кислота, мкмоль/л	60,0 51,0–70,0	58,5 52,0–64,5 p_1= 0,927	107,0 86,0–110,0 p_2=0,017 p_3=0,057
Креатинин, мкмоль/л	66,9 64,9–68,7	68,2 67,0–71,7 p_1= 0,368	62,0 60,9–62,2 p_2=0,085 p_3=0,057
Общий билирубин, мкмоль/л	1,63 1,57–1,83	1,43 1,13–1,83 p_1= 0,762	1,61 1,46–2,19 p_2=0,905 p_3=0,628
Общий холестерин, ммоль/л	1,55 1,35–1,70	2,00 1,80–2,20 p_1= 0,048	1,40 1,40–1,50 p_2=0,497 p_3=0,057

Примечание: n – количество наблюдений; * – медиана; ** – квартильный размах; p_1 – достоверность различия анализируемых параметров в графе 1 и 2, p_2 – в графе 1 и 3, p_3 – в графе 2 и 4

Отмечено, что у крыс *второй* группы активность *аланинаминотрансферазы* (АЛАТ) ниже, чем в контроле (p_1=0,004) (табл. 2). Вероятно, это связано со снижением синтеза данного фермента в результате, с одной стороны, интоксикации печени продуктами распада ожоговой раны, а с другой – дефицитом витамина *В*6 (кофермента АЛАТ), наблюдаемого при воспалительных процессах в организме. У животных третьей группы активность АЛАТ была в пределах нормы.

Выявлено, что содержание глюкозы и общего холестерина у крыс *второй* группы выше, чем в контроле (p_1=0,008, p_1=0,048 соответственно), в отличие от *третьей* группы, в которой эти показатели остались в пределах нормы. Метаболические пути холестерина и глюкозы взаимосвязаны в общем обмене энергетических субстратов [8]. Производные холестерина являются компонентом плазматических мембран, участвуют в образовании ряда гормонов, регулирующих энергетический и водно-солевой обмен. Возможно, что более обширное повреждение тканей у крыс *второй* группы привело к повышенной необходимости в энергетических ресурсах, образование которых связано с синтезом гормонов стресса. Их конечным действием является развитие гипергликемии и увеличение содержания в крови продуктов липидного обмена [1].

В *третьей* группе наблюдалось повышение уровня концентрации мочевой кислоты, по сравнению с интактной (p_2=0,017). У крыс второй группы концентрация мочевой кислоты статистически достоверно не отличалась от контрольной (p_1=0,927). Ранее была установлена [6] активизация кислородзависимых процессов метаболизма при лечении ожоговой раны во влажной среде, влияющая на регенерацию с принципиальным изменением её клинического течения (удаление фазы формирования ожогового струпа). Повышение мочевой кислоты можно рассматривать как положительный эффект лечения, так как она является одним из ключевых антиоксидантов плазмы крови [9].

Отмечено, что у крыс *третьей* группы концентрация альбуминов ниже, чем в контроле (p_2=0,024), в то время как во *второй* – была в пределах нормы (p_1=0,109). Вероятно, это указывает на более высокую скорость протекания репаративных процессов в ране экспериментальных животных, получавших терапию в водной среде, т.к. альбумины являются резервным источником аминокислот в организме и поэтому при необходимости будут использоваться в первую очередь [7].

В ходе эксперимента не было выявлено статистически значимых отличий в показателях общего белка, креатинина, общего билирубина, активности аспартатаминотрансфераз у обожженных крыс *второй* и *третьей* группы по сравнению со значениями у интактных животных.

Таблица 2

Сравнительный анализ содержания показателей белкового обмена у исследуемых групп крыс

Анализируемые показатели	Контроль	Ожог 20%	
	I группа *n*=5	II группа *n*=5	III группа *n*=5
	1	2	3
Общий белок, г/л	63,8* 61,1–68,6**	62,1 58,9–65,3 p_1= 0,569	58,3 58,0–62,8 p_2=0,133 p_3=0,628
Альбумины, г/л	23,9 22,7–26,0	21,5 20,0–23,1 p_1= 0,109	20,9 17,8–21,7 p_2=0,024 p_3=0,628
Глобулины, г/л	39,8 37,3–43,6	40,6 37,2–44,0 p_1= 1,000	37,4 36,2–45,1 p_2=0,921 p_3=0,857
Аспартатаминотрансфераза, ед./л	157,1 121,9–169,8	116,8 105,2–126,8 p_1= 0,109	159,3 130,0–212,0 p_2=0,667 p_3=0,114
Аланинаминотрансфераза, ед./л	72,7 59,8–85,6	42,6 38,6–44,9 p_1= 0,004	60,0 51,4–60,6 p_2=0,133 p_3=0,057

Примечание: *n* – количество наблюдений; * – медиана; ** – квартильный размах; p_1 – достоверность различия анализируемых параметров в графе 1 и 2, p_2 – в графе 1 и 3, p_3 – в графе 2 и 4

Между *второй* и *третьей* группами статистически значимых изменений по анализируемым показателям сыворотки крови не обнаружено. Вероятно, это связано с тем, что декапитацию животных осуществляли на 10 сутки эксперимента, когда проходил процесс эпителизации ожоговой раны в обеих группах. Однако в эксперименте выявлено, что начало эпителизации ожоговой раны в *третьей* группе животных наблюдалось на 2 дня раньше в отличие от второй. Также установлено, что воздействие терапии во *второй* и *третьей* группе оказало различное влияние на метаболический гомеостаз крови экспериментальных животных по сравнению с контролем.

Заключение. Таким образом, у крыс *второй* группы наблюдалось повышение концентрации продуктов метаболизма, участвующих в энергетическом обмене (глюкозы, общего холестерина), а также мочевины – показателя деструктивных процессов и маркёра эндогенной интоксикации, отмечено снижение активности АЛАТ.

Выявлено, что у крыс *третьей* группы повышен уровень концентрации мочевой кислоты, обладающей антиоксидантной активностью, а также отмечено низкое содержание альбуминов – источника аминокислот, которые активно используются в процессе репарации.

В результате проведённого исследования установлено, что у крыс *третьей* группы не изменяется концентрация таких показателей крови, как мочевина, креатинин, общий билирубин, активность аланин- и аспартатаминотрансфераз, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия данной терапии на ткани печени и почек, участвующих в детоксикации организма.

Литература

1. Гриневич В.В., Волкова О.В., Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе: гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников при воспалении // Успехи современного естествознания. 2003. № 5. С. 10–14.

2. Камоллидин З.С., Алексеев А.А. Роль биосинтетических покрытий в лечении поверхностных ожогов II-IIIa степени // Казанский медицинский журнал. 2013. Т.94, № 4. С. 487–491

3. Карякин Н.Н., Клеменова И.А. Технологии лечения ожогов в условиях влажной среды // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 9. С. 495–499.

References

Grinevich VV, Volkova OV, Akmaev IG. Neyroimmunoendokrinnye vzaimodeystviya v sisteme: gipotalamus-gipofiz-kora nadpochechnikov pri vospalenii [Neuroimmunoendocrine interactions in the system: the hypothalamus-pituitary-adrenal cortex in inflammation]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2003;5:10-4. Russian.

Kamollidin ZS, Alekseev AA. Rol' biosinteticheskikh pokrytiy v lechenii poverkhnostnykh ozhogov II-IIIa stepeni [The role of biosynthetic coatings in the treatment of superficial burns of II-IIIa degree]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;94(4):487-91. Russian.

Karyakin NN, Klemenova IA. Tekhnologii lecheniya ozhogov v usloviyakh vlazhnoy sredy [Technologies for treating burns in wet conditions]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;9:495-9.

4. Клиническая лабораторная диагностика / Под ред. проф. Долгова В.В., проф. Меньшикова В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т.1. 928 с.
Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Pod red. prof. Dolgova V.V., prof. Men'shikova V.V. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. T.1. Russian.

5. Ковальчук А.О. Морфометрические показатели кожи животных с экспериментальной ожоговой травмой при проведении раннего хирургического лечения с использованием гидрогелевых повязок и полиуретановых адсорбентов // Новости хирургии. 2016. Т.24, №2. С. 109–119.
Koval'chuk AO. Morfometricheskie pokazateli kozhi zhivotnykh s eksperimental'noy ozhogovoy travmoy pri provedenii rannego khirurgicheskogo lecheniya s ispol'zovaniem gidrogelevykh povyazok i poliuretanovykh adsorbentov [Morphometric indices of the skin of animals with experimental burn injury during early surgical treatment using hydrogel dressings and polyurethane adsorbents]. Novosti khirurgii. 2016;24(2):109-19. Russian.

6. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Клеменова И.А., Перетягин С.П. Экспериментальная оценка эффективности лечения ожоговых ран в условиях водной среды // Амурский медицинский журнал. 2015. №4. С. 163–165.
Martusevich AK, Solov'eva AG, Klemenova IA, Peretyagin SP. Eksperimental'naya otsenka effektivnosti lecheniya ozhogovykh ran v usloviyakh vodnoy sredy [Experimental evaluation of the effectiveness of treatment of burn wounds in an aquatic environment]. Amurskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;4:163-5. Russian.

7. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / Под ред. Камышников В.С. М.: Медпрессинформ, 2009. 896 с.
Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike [Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics]. Pod red. Kamyshnikov V.S. Moscow: Medpressinform; 2009. Russian.

8. Терешина Е.В. Возрастные изменения энергетического обмена и патологии старшего возраста / Руководство по геронтологии / Под ред. Акад. РАМН Шабалина В.Н. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 157–170.
Tereshina EV. Vozrastnye izmeneniya energeticheskogo obmena i patologii starshego vozrasta / Rukovodstvo po gerontologii [Age Changes in Energy Exchange and Older Pathologies / A Guide to Gerontology]. Pod red. Akad. RAMN Shabalina V.N. Moscow: Tsitadel'-treyd; 2005. Russian.

9. Халфина Т.Н., Валеева И.Х., Салихов И.Г. Мочевая кислота как про-/антиоксидант у пациентов с подагрой // Практическая медицина. 2011. № 13. URL: pmarchive.ru/mochevaya-kislota-kak-pro-antioksidant-u-pacientov-s-podagroj/ (дата обращения: 07.11.2016).
Khalfina TN, Valeeva IKh, Salikhov IG. Mochevaya kislota kak pro-/antioksidant u patsientov s podagroy [Uric acid as a pro-/antioxidant in patients with gout]. Prakticheskaya meditsina [internet]. 2011[cited 2016 Now 07];13. Russian. Available from: pmarchive.ru/mochevaya-kislota-kak-pro-antioksidant-u-pacientov-s-podagroj.

10. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / Под ред. Эммануэля В.Л. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 456 с.
Khiggins K. Rasshifrovka klinicheskikh laboratornykh analizov [Decoding of clinical laboratory tests]. Pod red. Emmanuelya V.L. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 109–115

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 109–115

УДК: 615.035.1, 615.322, 615.31 DOI: 10.12737/article_59c4a5fb62d081.56792555

ОБЗОР РЫНКА КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СПЕРМИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

З. ХАМАМА, А.С. ХОМИК, С.Н. СУСЛИНА

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Россия

Аннотация. В последнее время рынок вагинальных контрацептивов, содержащих сильнодействующие спермициды расширился. Ноноксинол (Патентекс Овал Н, Ноноксинол, Тудэй), борная кислота (*Контрацептин Т*) и бензалкония хлорид (*Фарматекс*) – это спермициды, которые в настоящее время широко используется на рынке, но вызывают аллергические реакции/дискомфорт. Многие лекарственные средства с различным фармакологическим действием были изучены для оценки их спермицидной активности *in vitro*. Препараты, как синтетические поверхностно-активные вещества, в том числе неионные поверхностно-активные вещества как (Ноноксинол) и катионные поверхностно-активные вещества (Бензалкония хлорид, Этоний), природные поверхностно-активные вещества, такие как сапонины которые могут быть найдены во многих растениях (*Mollugapentaphylla, Sapindusmukorosii, Acaciaauriculiformis*), ионофоры, антимикробные агенты (Низин, Хлоргексидин) и антисептики (Этоний), госсипол, *WHI-05, WHI-07* и другие препараты продемонстрировали хорошую спермицидную активность в доклинических исследованиях (Ионофоры). Но, все еще необходимо разрабатывать альтернативные препараты, вызвающие минимум побочных эффектов. Принимая во внимание, что клинические исследования и литература о спермициды растут в количестве, приемлемости и потенциальные рынки. Исследования, приведенные в статьи составляют исходные данные для исследователей в этой области.

Ключевые слова: Спермицидные средства; Ноноксинол; экстракты растений, обладающие спермицидной активностью; противозачаточные средства; сапонины; бензалкония хлорид.

REVIEW OF THE MODERN MARKET OF CONTRACEPTIVE MEDICINAL PREPARATIONS OF SPERMICIDAL ACTIVITY

Z. HAMAMA, A.C. KHOMIK, S.N. SUSLINA

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya street, 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. Recently, the market for vaginal contraceptives containing potent spermicides has expanded. The Nonoxynol (the Patentex Oval N, Nonoxynol, Today), boric acid (the Contraceptin T) and benzalkonium chloride (the Pharmatex) are spermicides, which are currently widely used in the market, but cause allergic reactions and discomfort. Many drugs with different pharmacological effects have been studied to assess their spermicidal activity in vitro. Medical preparations as synthetic surfactants, , including nonionic surfactants such as the Nonoxynol and cationic surfactants as the Benzalkonium chloride, the Ethonium), as well as natural surfactants such as saponins, which may be found in many plants (Mollugapentaphylla, Sapindusmukorosii, Acaciaauriculiformis) and ionophores, antimicrobial agents (the Nisin, the chlorhexidine) and antiseptics (the Ethonium), gossypol, WHI-05, WHI-07 and other drugs have shown a good spermicidal activity to clinical research (Ionofory). But, there is still a need to develop alternative drugs with a minimum of side effects. Taking into account that clinical studies cause the growth of a significant amount of publication about spermicides, this creates potential markets. The presented researcher is the initial data for researchers in this field.

Key words: spermicides; Nonoxynol; plants extract with spermicidal activity; contraceptives; saponins; benzalkonium chloride.

Население мира продолжает расти со стремительной скоростью. В 2011 году население планеты достигло 7 млрд, и, по прогнозам, увеличится до 9 млрд к 2050 году [22]. Многие контрацептивные средства, такие как презервативы, оральные контрацептивы и внутриматочные средства широко применяются уже длительное время, но все еще сохраняется необходимость в альтернативных методах контрацепции. Вагинальные средства являются основным, если не единственным методом контрацепции, посредством которого, женщины могут предотвратить беременность и *заболевания, передающиеся половым путем* (ЗППП) [19].

Спермициды – это кремы, гели, аэрозольные пены, а также свечи, содержащие активный компонент, в качестве которого используются поверхностно-активные вещества, разрушающие наружную оболочку сперматозоидов, и вещества, например, госсипол, нарушающие их подвижность или способность проникать через оболочку яйцеклетки при оплодотворении. Спермициды редко используют как самостоятельный метод контрацепции, обычно их применяют вместе с другими противозачаточными средствами, например, с вагинальными диафрагмами, контрацептивными губками и презервативами.

Для оценки механизма действия спермицидов важно понимание морфологии сперматозоидов [19]. Каждый сперматозоид состоит из двух частей: головки и хвоста. Головка состоит из ядра и акросомы (тело). Ядро содержит весь хроматин сперматозоида. Акросома состоит из скопления ферментов, которые способствуют проникновению сперматозоида в яйцеклетку. Соединительная часть – очень маленький промежуток, соответственно соединяющий головку с хвостом. Хвост сперматозоида является средством, с помощью которого он движется. Он состоит из трех частей: среднего, главного и терминального сегментов. Хвост, в среднем имеет длину – 50 мкм и содержит сократительный аппарат, известный как аксонема. В средней части находится центральная аксонема, которая окружена плотноупакованной спиралью митохондрий. Плазматическая мембрана сперматозоида служит непрерывной предельной границей клетки, поддерживая ее целостность и, формируя динамическое взаимодействие между границей клетки и ближайшим ее окружением [9]. Сперматозоиды подвижны в диапазоне *pH* между 6,7 и 8,5. Таким образом, один из самых старых подходов для достижения спермицидного действия является изменение *pH* влагалища. Нормальный *pH* влагалища является *pH*-3,8-4,2. Это естественная кислая среда, поддерживаемая и создаваемая, молочной кислотой, которая продуцируется вагинальной флорой. *Вирус иммунодефицита человека* (ВИЧ), некоторые ЗППП и сперматозоиды инактивируются в такой среде, с низким *pH*. Когда сперма попадает во влагалище, его *pH* возрастает до 6.0 и выше, ввиду буферной активности эякулята (*pH* 7,2-8,0) [5]. Хорошо известно, что сперматозоиды очень чувствительны к низким значениям *pH*, а кислотный раствор может иммобилизовать сперматозоиды в течение нескольких минут. Так, сок лимона использовался в качестве традиционного интравагинального контрацептива по всему Средиземноморскому региону в течение сотен лет. Спермицидные свойства лимонного сока обусловлены высокой концентрацией лимонной кислоты. Исследования показывают, что диен-АТФаза, находящаяся в средней части сперматозоида, является активатором подвижности его хвоста. Кислый *pH* лимонного сока может иммобилизовать сперматозоид, денатурируя диеновую АТФазу. В исследованиях Кларка, было показано, что для необратимой иммобилизации 100% сперматозоидов требуется минимальная концентрация (200 мкл/мл) лимонного сока. Объем эякулята, в среднем, у мужчин, редко превышает 5 мл. По меньшей мере, 1,5 мл лимонного сока являлось бы достаточным для получения необходимой концентрации его во влагалище [11].

***Acidform*:** (*Amphora™; Evofem Inc., San Diego*, CA, США), препарат муравьиной кислоты, является одним из нескольких окисляющих агентов в настоящее время находятся в стадии разработки [10]. *Acidform* – спермицидное средство, представляет собой кислотный, буферный, вагинальный препарат, который поддерживает кислотный *pH* влагалища ниже 5.0 при аккумуляции эякулята во влагалище или при попадании инфекции. У женщин, желаемая кислотность может достигаться 3-5 мл ацидоформа. Ввиду того, что единовременный объем эякулята в среднем составляет 3 мл, потребуется менее 1 мл ацидоформа, чтобы буферизовать сперму до *pH* менее 5.0. Ацидоформ имеет беловатый цвет и *pH* 3.55. Препарат состоит из

гелеобразующих агентов, буферных солей, увлажнителей. Недавно завершена I фаза клинических исследований безопасности ацидоформа, подтверждающая его безопасность. Не было зарегистрировано ни одной жалобы пациентов при применении ацидоформа интравагинально в течение 6 последующих дней, а также не отмечалось раздражения шейки матки или влагалища при осмотре или кольпоскопии [6]. *Acidform*- бактерицидное средство, которое демонстрирует *in vitro* спермицидную и антибактериальную активность против некоторых возбудителей ЗППП, таких как (*Neisseria gonorrheoae*) и (*Chlamydia trachomatis*). Низкий *pH* влагалища инактивирует некоторых возбудителей ЗППП, включая ВИЧ, а также сперму. Кроме того, когда ацидоформ соединяется со спермой, вязкая масса, образуемая при этом, создает матрицу, сеть, которой препятствует подвижности сперматозоидов [7].

Борная кислота (влагалищные свечи *Контрацептин-Т* (НИЖФАРМ ОАО, Россия): В состав *Контрацептина-Т* входит борная кислота, он включает в себя противомикробное (оксихинолин) и вяжущее (танин) вещества. *Контрацептин-Т* не содержит гормонов. Следует отметить, что этот препарат не позволяет полностью исключить возможность заражения заболеваниями, передающимися половым путём. Использование *Контрацептина-Т* предусматривает интравагинальное использование свечи за 10 минут до полового акта. После введения свеча быстро разжижается и покрывает ровным слоем стенки влагалища. Свечу нужно ввести не ранее чем за 1 час, и не позднее, чем за 10 минут до полового акта. Возможно последовательное введение нескольких свечей (при нескольких половых актах) с интервалом в 1 час. После полового акта с использованием «*Контрацептина-Т*» нет необходимости в спринцевании, но, если по каким-либо причинам имеется необходимость в этом, нужно подождать не менее 6 часов. Побочные эффекты возникают довольно редко. Например, может быть ощущение жжения во влагалище. При беременности применять «*Контрацептин-Т*» не рекомендуют [3].

Спермицидной активностью также обладает *хинозол-8-оксихинолина сульфат*. Хинозол входит в состав суппозиториев «*Контрацептин-Т*», выпускаемых предприятием «Нижфарм» (Россия). Недостатком хинозола является то, что по физическим свойствам это порошок лимонно-желтого цвета с очень резким, стойким, отталкивающим, своеобразным запахом, он пачкает белье и руки, пропитывая запахом одежду, постельное и нижнее белье.

Синтетические поверхностно-активные вещества **(ПАВ),** делятся на *неионные поверхностно-активные вещества и катионные.*

К неионным ПАВ относятся: *Ноноксинол: Nonoxynol: Патентекс Овал Н* (Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия), *Ноноксинол* (Альтфарм, Россия), *Тудэй* (*Bliss GVS pharma Ltd,* Индия): В категории неионных поверхностно-активных веществ *октоксинол* и *ноноксинол* являются двумя широко известными ПАВ.

Ноноксинол является более мощным спермицидом, чем *октоксинол*. *Ноноксинол* (*Н-9*) разрушает клеточные мембраны шейки сперматозоидов, при дозе 50 мкг / мл иммобилизует движение сперматозоидов в течение одной минуты. Хотя, *Н-9* используется в качестве контактного спермицида уже более 30 лет и хорошо переносится, появились данные, указывающие на то, что частое использование поверхностно-активных спермицидов, может вызывать раздражение слизистой влагалища и поражать эпителий. Одним из самых частых осложнений, вызываемых применением *Н-9* является деэпителизация шейки матки и стенок влагалища, хотя возникновение воспалительных изменений отмечено не было. Кроме того, *ноноксинол-9* разрушает оболочки многих микроорганизмов (возбудителей заболеваний, передающихся половым путём), что приводит к их гибели. Однако, исследования показывают, что использование *Н-9* в качестве бактерицидного средства для предотвращения передачи ЗППП должно быть прекращено, так как *Н-9* проникает в билипидный слой эпителия влагалища и способствует процессу поглощения и передачи частиц вируса в кровяное русло. Также исследование показало, что частое использование *Н-9* может фактически увеличить риск развития ВИЧ-инфекции. Оно может повредить оболочки влагалища или прямой кишки, способствуя проникновению ВИЧ через защитные барьеры, в связи с чем, *Н-9* пришлось исключить из списка потенциальных микробицидов [16].

Использование ноноксинола: после удаления упаковки свечи её необходимо ввести во влагалище указательным пальцем. После вве-

дения свеча быстро разжижается и покрывает ровным слоем стенки влагалища. Свечу необходимо ввести не ранее чем за 1 час и, не позднее, чем за 15 минут до полового акта. Возможно последовательное введение нескольких свечей (при нескольких половых актах) с интервалом 1 час. После полового акта с использованием «Стерилина» нет необходимости в спринцевании, но если имеется по каким-либо причинам необходимость в нем, подождите не менее 6 часов. Применение при беременности и кормлении грудью строго противопоказано.

Катионные поверхностно-активные вещества. Бензалкония хлорид: *Фарматекс* (*Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL*, Франция).

Фарматекс выпускают в нескольких формах — в виде влагалищных свечей (имеют форму шарика), крема (обладает приятным запахом потому, что в его состав входит эссенция лаванды), таблеток для введения во влагалище и тампонов. *Бензалкония хлорид* является бактерицидным катионным ПАВ, производным аммония, который купирует подвижность сперматозоидов сразу после контакта со спермой. В течение 4 секунд после контакта бензалкония хлорида со спермой, средняя часть сперматозоида и его головка разрушаются. *Бензалкония хлорид* разрушает наружные оболочки сперматозоидов, наружные оболочки микроорганизмов, следовательно, он защищает от многих, но далеко не от всех заболеваний – он не действует на ВИЧ. Слизистая оболочка влагалища при этом не повреждается. Погибшие сперматозоиды механически препятствуют продвижению остальных, сохранивших подвижность. Но даже те сперматозоиды, которые проникли через двойной барьер (химический и механический), встречают третье препятствие в виде свернувшейся от воздействия *бензалкония хлорида* слизи, в наружном отверстии шейки матки, обычно значительно облегчающей продвижение сперматозоидов собственно в полость матки.

Недостатками *бензалкония хлорида* являются вызываемые им при применении аллергические реакции, зуд и жжение во влагалище, отмечаемые примерно у 8% женщин, а также контактный дерматит. При введении свечей контрацептивный эффект длится 4 часа. Крем обеспечивает защиту на 10 часов. Таблетки эффективны в течение 3 часов. Действие тампона продолжается в течение 10 часов. Введение одной дозы «Фарматекса» рассчитано на одно семяизвержение, т.е. при повторных половых актах нужно повторять введение препарата. «Фарматекс» разрушается мылом, не проникает в грудное молоко, поэтому не противопоказан при кормлении грудью [2,4].

Этоний (Фармак, Украина; Лубныфарм, Украина). *Этоний* – 1,2-этилен-бис-(*N*-диметилкарбдецилоксиметил) аммония дихлорид, ранее известный как антисептик с противогрибковым (в отношении *Candida*) и антимикробным действием и эффективный как ранозаживляющее средство. В настоящее время *этоний* используется в качестве антимикробного, противовоспалительного и стимулирующего репаративные процессы средства для лечения трещин сосков, вульвовагинитов, зудящих дерматозов, проктитов и сигмоидитов.

В качестве спермицидного средства до настоящего времени *этоний* не использовался. В результате исследовании этония обнаружено спермицидное действие, что открывает возможность использования этого препарата в качестве местного противозачаточного средства отечественного производства. Водные растворы *этония* в концентрации 0,5% вызывают мгновенную гибель сперматозоидов, при этом отмечается полное отсутствие подвижных, активно подвижных и живых сперматозоидов, что свидетельствует о спермицидной активности водных растворов *этония* в концентрации 0,5% [1].

Природные поверхностно-активные вещества: (сапонины). *Сапонины* являются естественными ПАВ, они часто встречаются во многих растениях. *Сапонины* обладают спермицидным действием. Общий липидный бислой, который содержит внешние, внутренние и трансмембранные белки, является фундаментальным признаком плазматической мембраны сперматозоидов. Молекулы *сапонинов* взаимодействуют с липидным бислоем, оказывая влияние на гликопротеины клеточной мембраны и изменяют ионный трансмембранный транспорт, что приводит к изменениям поверхности. Эти изменения, а именно везикуляция, вакуолизация или распад в области головки могут возникать из-за растяжения, ослабления, разрыва мембраны и окончательного удаления акросомы [17,18].

БАВ содержащиеся в растении Acacia auriculiformis (A. Cunn. ex Benth.): Смеси двух частично изолированных тритерпеноидных са-

понинов из порошка семян *Acacia auriculiformis* (*Acaciaside A и B*) показали спермицидную активность в концентрации 0,35 мг/мл. Электронно-микроскопическое наблюдение показало, что происходит дезинтеграция плазматической мембраны и полное растворение акросомной части сперматозоида [14].

БАВ содержащиеся в растении Sapindusmukorosii (Gaertn.), синонимы: **reetha, рехта: препарат – CONSAP** (*HindustanLatexLimited,* Индия).

Сапонины, выделенные из *Sapindus mukorosii* показали самое сильное спермицидное действие. Они представляют собой мукоросиевые *сапонины E1, G, X, Y1, Y2, Z1* и *Z2*. Не было обнаружено никаких морфологических изменений после инкубации сперматозоидов с *сапонинами* в концентрации 0,5 мг/мл в течение 1 мин, хотя в той же концентрации наблюдалась иммобилизация сперматозоидов. При более высоких концентрациях *сапонинов* (1-50 мг/мл) сперматозоиды подвергаются заметному разрушению, вакуолизации, везикуляции и эрозии мембраны, покрывающей область головки. Сапонины, выделенные из *Sapindus mukorosii* были включены в контрацептивный крем под названием ***CONSAP***. Этот крем успешно завершил III этап клинических испытаний в Индии[21].

***БАВ содержащиеся в растении Mollugapentaphylla(Linn.)*:** Тритерпеноидный сапонин *Моллугогенол-А* продемонстрировал спермицидную активность в концентрации 300 мкг/мл. Электронная микроскопия показала фрагментацию или потерю плазматической мембраны, везикуляцию периакросомальной мембраны и растворения органелл в целом, демонстрируя, дегенерацию сперматозоидов [20].

Другие растения, содержащие *сапонины*, обладающие спермицидной активностью: *Phytolaccadodecadra(L' Herit), Calendulaofficinalis(L.), Acaciacaesia(L.), Acaciaconcinna (Willd.), Trigonellafoenum-graecum (L.), Chenopodiumalbum (L.)*and*Cestrumparqui(L' Herit)* [19].

Спермициды с дополнительной антимикробной активностью. *Хлоргексидин: Хлоргексидина биглюконат* (ХГБ) – 1,6 Бис - [5 – (пара-хлорфенил) - бигуанидо] – гексана биглюконата, относится к поверхностно-активным соединениям. ХГБ, адсорбируясь на поверхности клеток, изменяет её осмотическую регуляцию, увеличивает проницаемость мембран, блокирует внутриклеточные ферменты, вызывает осаждение белков и нуклеиновых кислот и является одним из наиболее активных местных антисептических средств (БИОГЕН НПЦ, Россия). Значимость ХГБ как спермицидного средства объясняется его эффективностью в отношении возбудителей венерических болезней: трепонем, гонококков, трихомонад. Хлоргексидин проявляет спермицидную активность в дозе 4,81 мг/мл в течение 20 сек, однако отмечается гиперчувствительность к хлоргексидину при местном применении [19].

Низин (доклинические исследования) – антимикробный катионный пептид, состоящий из 34 аминокислот, продуцируемый бактериями *Lactococcus Lactis*. *Низин* используется в качестве консерванта пищевых продуктов во всем мире. *Всемирная организация здравоохранения* (ВОЗ), а также *Американская Ассоциация Продовольствия и лекарственных средств (FDA)*, присвоили этому пептиду статус *GRAS* – в целом признан как безопасный. При дозе 300-400 мкг, наблюдается полное обездвиживание сперматозоидов течение 20 сек. *Низин* не изменяет морфологию эпителиальных клеток влагалища, а также не вызывает никаких гистологических повреждений в эпителии влагалища при интравагинальном введении в течение 14 дней подряд [8].

Производные зидовудина (доклинические исследования) – *зидовудин* 3'-азидо-3'-дезокситимидин, сам по себе обладает недостаточной спермицидной активностью. Два его новых производных фенил фосфата *WHI-05* [5-бромо-6-метокси-5,6-дигидро-3'-азидотимидин-5'-(p-methoxyphenyl) метоксиаланил фосфат] и *WHI-07* [*5-bromo-6-methoxy-5,6-dihydro-3'-azidothymidine- 5'-(p-bromophenyl) methoxyalaninylphosphate*], определены как вещества, проявляющие сильную анти-ВИЧ и спермицидную активность. В отличие от *H-9,* спермицидная активность *WHI*-05 и *WHI*-07 не связана с цитотоксичностью к эпителиальным клеткам репродуктивного аппарата [12].

Разжижающие вещества. Эти активные вещества обладают способностью мгновенно коагулировать эякулированную сперму, вероятно, посредством денатурирующего влияния на гликопротеины, которые содержатся в коагулированном материале. Высокоэффективное разжижающее свойство было представлено ртутью (2,7 мг/мл), нитрофенолом (6,9 мг/мл), фосфатом натрия нафтила и дубильными ки-

слотами. Тем не менее, индекс безопасности разжижающих агентов в настоящее время слишком мал, чтобы разрешить их использование в фармацевтических препаратах *in vivo* [19].

Ионофоры – это соединения, которые образуют жирорастворимые комплексы со специфическими катионами и выступают в качестве проводников для транспорта этих катионов через биологическую мембрану. Ионофор кальция, *A23187*, увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция и ингибирует подвижность сперматозоидов человека, в концентрации 20 мкМ в течение 120 сек. Тем не менее, местные эффекты ионофоров на ткань влагалища, а также их системные эффекты после всасывания в кровяное русло еще не изучены [13].

Госсипол (*ShaanxiSinuoteBiotechCo.,Ltd,* Китай: порошок) (*TimTec*, США: порошок) – дизесквитерпен альдегид, выделенный из семян хлопчатника (*Gossypium species L.*), заявляемый как спермицидный агент. Концентрация, необходимая для иммобилизации 100% сперматозоидов в течение 20 с. составляет 40 мг/мл. *Госсипол* ингибирует подвижность сперматозоидов, блокируя образование и потребление АТФ. Он воздействует на митохондрии, подавляя потребление кислорода, ингибируя активность пируватдегидрогеназы и АТФазы, был оценен в качестве местного спермицида. Эти исследования, как представляется, не были продолжены, и *госсипол* продается на рынке в качестве сырья [15].

Многие из химических соединений показали высокую спермицидную эффективность, но до сих пор они не подверглись достаточным клиническим испытаниям, например БАВ из таких растении как: *Aloebarbadensis, Azadirachta indica, Alliumsativum, Curcumalonga, Stephaniahernandifolia и Achyranthes aspera*, экстракт семян *Carica papaya*, полирастительные препараты Праним (*Praneem polyherbal cream* – Индия, Национальный институт иммунологии), и также парабены (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен), цинка ацетат, гели-микроэмульсии.

Выводы. Население мира составляет около 7 млрд. и как ожидается, достигнет 9,3 млрд в середине XXI века. Такой быстрый рост населения может уничтожить ресурсы Земли и уменьшить благосостояние человека. В этой ситуации использование контрацептивов, пожалуй, самый эффективный способ контроля роста населения.

В настоящее время контрацептивы изобилуют на рынке фармацевтических препаратов, но до сих пор остается необходимость разработки альтернативных препаратов для дальнейшего использования в качестве спермицидов, оказывающих минимальные побочные эффекты. Многие проблемы остаются, в том числе необходимость значительного увеличения инвестиций для ускорения разработки препаратов, а также исследований для получения новых эффективных спермицидов.

Литература

1. Камаева С.С., Мухина И.В. Изучение контрацептивного действия лекарственного средства на основе этония // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. Вып. 1. С. 168–174.
2. Карамаврова Т.В., Кухтенко А.С. Анализ параметров качества вагинальных суппозиториев, обладающих спермицидной и антимикробной активностью // Управління якістю в фармації: матеріали VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 23 трав, 2014. С. 51–52.
3. Николаева И.А., Карамов Э.В., Сидорович И.Г. Перспективы рынка анти-ВИЧ/СПИД-микробицидов в России // Иммунология. 2013. № 6. С. 292–297.
4. Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Журнал международной медицины. 2013. № 1. С. 56–61.

References

Kamaeva SS, Mukhina IV. Izuchenie kontratseptivnogo deystviya lekarstvennogo sredstva na osnove etoniya [The study of the contraceptive effect of the drug on the basis of etonia]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2009;1:168-74. Russian.
Karamavrova TV, Kukhtenko AS. Analiz parametrov kachestva vaginal'nykh suppozitoriev, obladayushchikh spermitsidnoy i antimikrobnoy aktivnost'yu [Analysis of the quality parameters of vaginal suppositories with spermicidal and antimicrobial activity]. Upravlinnya yakistyu v farmatsiï: materiali VIII nauk.-prakt. konf., m. Kharkiv, 23 trav; 2014. Ukraine.
Nikolaeva IA, Karamov EV, Sidorovich IG. Perspektivy rynka anti-VICh/SPID-mikrobitsidov v Rossii [Prospects for the market of anti-HIV / AIDS-microbicides in Russia]. Immunologiya. 2013;6:292-7. Russian.
Shishkova VN. Covremennaya oral'naya kontratseptsiya i risk trombozov [Modern oral contraception and thrombosis risk]. Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny. 2013;1:56-61. Russian.

5. Alexander N., Baker E., Kaptein M. Why consider vaginal drug administration? // Fertility and Sterility. 2004. Vol. 82, №1. P. 1–12.
6. Amaral E., Perdigão A. Vaginal safety after use of a bioadhesive, acid-buffering, microbicidal contraceptive gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product // Contraception. 2006. №73. P. 542–547.
7. Amaral E., Perdigao A., Souza M. Postcoital testing after the use of a bio-adhesive acid buffering gel (Acidform) and a 2% Nonoxynol-9 product // Contraception. 2004. Vol. 70. P. 492–497.
8. Aranha C., Gupta S., Reddy R. Contraceptive efficacy of antimicrobial peptide Nisin: in vitro and in vivo studies // Contraception. 2004. Vol. 69. P. 333–338.
9. Auger1 J., Jouannet P., Eustache F. Another look at human sperm morphology // Human Reproduction. 2015. Vol.0. No.0. P. 1–14.
10. Bayer L., Jensen J. ACIDFORM: a review of the evidence // Contraception. 2014. Vol. 90, №1. P. 11–18.
11. Clarke G., McCoombe S., Short R. Sperm immobilizing properties of lemon juice // Fertility and Sterility. 2006. Vol. 85. P. 1529–1530.
12. D'Cruz J., Uckun M., Venkatachalam T. AZT derivatives exhibiting spermicidal and anti-viral activity // United States Patent No. 20020025922. February 28. 2002.
13. Edson Jr. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa // Fertility and Sterility. 2009. Vol. 92 (1). P. 131–136.
14. Girijashankar V. Micropropagation of multipurpose medicinal tree Acacia auriculiformis // Journal of Medicinal Plants Research. 2011. Vol.5 (3). P. 462–466.
15. Gossypol and Derivatives [electronic resource]// GPE Discussion paper series. URL: *http://www.timtec.net/gossypol-and-derivatives.html*. (дата обращения 15, 9, 2016).
16. Jain A., Lal N. Novel Trichomonacidal Spermicides // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011. Vol. 55, № 9. P. 4343–4351.
17. Paul S., Chul Kang S. In vitro determination of the contraceptive spermicidal activity of essential oil of Trachyspermumammi (L.) Sprague ex Turrill fruits // New Biotechnology. 2011. Vol. 28, Issue 6. P. 684–690.
18. Saha P., Majumdar S. Evaluation of Spermicidal Activity of Mi-Saponin A // Reproductive Sciences. 2010. Vol. 17 (5). P 454–464.
19. Shah H.C., Singh K.K. Spermicidal agents // Drug DiscovTher. 2008. Vol. 2, №4. P. 200–210.
20. Soni P.K., Luhadia G. Antifertility activites of traditional medicinal plants in male with emphasis on their mode of action: a review // Journal of Global Biosciences. 2015. Vol. 4. P. 1165–1179.
21. Suhagia B.N., Rathod I.S. Sapindusmukorossi (areetha): an overview // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011. Vol. 2(8). P. 1905–1913.
22. World population trends - UNFPA - United Nations Population Fund [electronic resource]// URL: http://www.unfpa.org/publications. (Дата обращения 8.4.2015).

Alexander N, Baker E, Kaptein M. Why consider vaginal drug administration? Fertility and Sterility. 2004;82(1):1-12.
Amaral E, Perdigão A. Vaginal safety after use of a bioadhesive, acid-buffering, microbicidal contraceptive gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product. Contraception. 2006;73:542-7.
Amaral E, Perdigao A, Souza M. Postcoital testing after the use of a bio-adhesive acid buffering gel (Acidform) and a 2% Nonoxynol-9 product. Contraception. 2004;70:492-7.
Aranha C, Gupta S, Reddy R. Contraceptive efficacy of antimicrobial peptide Nisin: in vitro and in vivo studies/ Contraception. 2004;69:333-8.
Auger1 J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology. Human Reproduction. 2015;0(0):1-14.
Bayer L, Jensen J. ACIDFORM: a review of the evidence. Contraception. 2014;90(1):11-8.
Clarke G, McCoombe S, Short R. Sperm immobilizing properties of lemon juice. Fertility and Sterility. 2006;85:1529-30.
D'Cruz J, Uckun M, Venkatachalam T. AZT derivatives exhibiting spermicidal and anti-viral activity. United States Patent No. 20020025922. February 28; 2002.
Edson Jr. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. Fertility and Sterility. 2009;92(1):131-6.
Girijashankar V. Micropropagation of multipurpose medicinal tree Acacia auriculiformis. Journal of Medicinal Plants Research. 2011;5(3):462-6.
Gossypol and Derivatives [electronic resource]// GPE Discussion paper series.- URL: *http://www.timtec.net/gossypol-and-derivatives.html*.

Jain A, Lal N. Novel Trichomonacidal Spermicides. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(9):4343-51.
Paul S, Chul Kang S. In vitro determination of the contraceptive spermicidal activity of essential oil of Trachyspermumammi (L.) Sprague ex Turrill fruits. New Biotechnology. 2011;28(6):684-90.
Saha P, Majumdar S. Evaluation of Spermicidal Activity of Mi-Saponin A. Reproductive Sciences. 2010;17(5):454-64.
Shah HC, Singh KK. Spermicidal agents. Drug DiscovTher. 2008;2(4):200-10.
Soni PK, Luhadia G. Antifertility activites of traditional medicinal plants in male with emphasis on their mode of action: a review. Journal of Global Biosciences. 2015;4:1165-79.
Suhagia BN, Rathod IS. Sapindusmukorossi (areetha): an overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011;2(8):1905-13.

World population trends - UNFPA - United Nations Population Fund [electronic resource]// URL: http://www.unfpa.org/publications.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 116–119

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 116–119

УДК: 616.61-099- 616.61-546.41.001.6 DOI: 10.12737/article_59c4a653aa99b9.42602050

К ВОПРОСУ О НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ХЛОРИДА РТУТИ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА

М.Р. БУЗОЕВА

ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН 362025 РСО-Алания, ул. Пушкинская, 47, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, e-mail: buzoevamarina@mail.ru, ГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025

Аннотация: цель исследования работы заключается в изучении особенностей изменения электролитовыделительной функции почек под влиянием хлорида ртути в условиях гипо и гиперкальциемии, вызванной введением кальцитонина и раствора хлористого кальция. Экспериментальную гипокальциемию у крыс линии Вистар получали подкожным введением кальцитонина (препарат «Миакальцик») в дозе 0,6 ЕД/100г на протяжении одного месяца. Гиперкальциемию получали внутрижелудочным введением 10% раствора хлористого кальция в количестве 0,3 мл. Хлорид ртути вводили внутрижелудочно с помощью зонда, в дозе 0,5 мг/кг также ежедневно на протяжении одного месяца. Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза животные помещались в обменные клетки, где в течение шести часов у них собиралась моча. По завершении эксперимента часть животных забивалась под тиопенталовым наркозом для исследования крови. В плазме крови и собранной моче определяли концентрацию креатинина, общего белка, общего и ионизированного кальция, а также содержание натрия и калия. Исследования показали, что кальцитонин-опосредованная гипокальциемия и экспериментальная гиперкальциемия усиливают эффекты хлорида ртути, что проявляется в увеличении спонтанного диуреза, за счет уменьшения канальцевой реабсорбции воды, возрастании выведения с мочой электролитов, протеинурии.

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид ртути, гиперкальциемия, гипокальциемия.

TO THE QUESTION OF THE MERCURY CHLORIDE NEPHROTOXICITY ON THE BACKGROUND OF CHANGED CALCIUM HOMEOSTASIS

M.R. BUZOEVA

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

Abstract. The purpose of the research was to study the peculiarities of changes in the renal electrolyte excretory function under the influence of mercury chloride in conditions of hypo and hypercalcemia caused by the calcitonin and a solution of calcium chloride administration. Experimental hypocalcemia in Wistar rats was obtained by subcutaneous administration of calcitonin (Miakaltsik drug) at a dose of 0.6 U / 100 g for one month. Hypercalcemia was obtained by intragastric administration of a 10% calcium chloride solution in an amount of 0.3 ml. Mercury chloride was administered intragastrically with a probe, at a dose of 0.5 mg / kg also daily for one month. To study the renal function under conditions of spontaneous diuresis, the animals were placed in the exchange cells, where urine was collected for six hours. At the end of the experiment some animals were killed under thiopental anesthesia for blood analyzing. The concentration of creatinine, total protein, total and ionized calcium and the sodium and potassium content were determined in blood plasma and collected urine. Studies have shown that calcitonin-mediated hypocalcemia and experimental hypercalcemia enhance the effects of mercury chloride, which was manifested in an increase of spontaneous diuresis, due to the decrease in tubular water reabsorption and elevation of urine electrolytes excretion and proteinuria.

Key words: heavy metals, mercury chloride, hypercalcemia, hypocalcemia.

Введение. Повсеместное присутствие ртути как химического элемента в окружающей среде ничуть не преуменьшает значение его токсического влияния на живые организмы. Давно известно, что почки обладают способностью накапливать тяжелые металлы, в том числе и соли ртути [5]. Цитотоксичность ртути обусловлена различными механизмами среди которых особое место занимает нарушение кальциевого гомеостазиса за счет изменения внутриклеточного потока кальция и замены кальция на специфических рецепторах с последующей активацией кальций-зависимых ферментов [3,4,6]. Принимая во внимание возможность взаимного влияния ионов ртути и нарушенной регуляции кальциевого гомеостаза на различные системы организма, мы, как и в серии прежних исследований влияния некоторых тяжелых металлов [1,2] на водоэлектролитовыделительную функцию, поставили задачу выяснить способность ртути изменять функциональную активность почек на фоне измененного кальциевого гомеостаза.

Цель исследования – изучение особенностей почечных проявлений ртутной интоксикации на фоне индуцированной гипо- и гиперкальциемии.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на крысах самцах линии Вистар массой 200-300 г. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (1964) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 №267). Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Состояние гипокальциемии у крыс создавалось путем введения кальцитонина (подкожное введение). Гиперкальциемия достигалась с помощью введения хлористого кальция.

Кальцитонин (К) – препарат «Миакальцик» инъецировался ежедневно подкожно в дозировке 0,6 ЕД/100г массы тела. Раствор хлористого кальция (10%) в количестве 0,3мл вводили интрагастрально. В этих группах экспериментальных животных внутрижелудочное введение хлорида ртути в количестве 0,5 мг/кг массы (в пересчете на металл) осуществлялось спустя 2 часа, в тот же день, в течение месяца.

Сравнительный анализ исследований почечных эффектов хлорида ртути был произведен относительно фоновых (интактных) животных и групп контрольных животных с гипо- или гиперкальциемией (по 10 крыс в каждой): 1) интактные (фоновые) животные; 2) группа животных с подкожным введением *К;* 3) крысы с изолированным введением *хлорида ртути* ($HgCl_2$); 4) группа животных с подкожным введением кальцитонина и внутрижелудочным введением хлорида ртути ($K+HgCl_2$); 5) животные с интрагастральным введением раствора хлористого кальция ($CaCl_2$); 6) крысы после ежедневного введения хлористого кальция и соли ртути ($CaCl_2+HgCl_2$). Исследовали показатели электролито и водовыделительной функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе: диурез, скорость клубочковой фильтрации, канальцевую реабсорбцию воды, уровень экскреции катионов (калия, натрия, кальция), определяли концентрацию белка в моче. Содержание натрия и калия в сыворотке и моче определяли методом пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре ФАП-2». Содержание креатинина и кальция в (моче) определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью набора «Кальций-Арсеназо-Агат», «Креатинин-Агат», «Агат-Мед», (Москва Россия). Концентрацию белка определяли спектрофотометрически (СФ-26). Концентрация ионизированного кальция в цельной крови определяли с помощью аппарата АЭК-1, содержание общего кальция плазмы крови измеряли спектрофотометрически с помощью аппарата *PV1251C-26.* Статистическая обработка результатов исследования, учитывая нормальное распределение рядов сравнения проводилась с применением критерия «*t*» Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm* 6.1. О наличии факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (р) меньшем 0,05.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что водовыделительная функция почек у животных с сулемовой интоксикацией подвержена изменениям, проявляющимся в увеличении по сравнению с фоном ($p<0,001$) диуреза за счет снижения ($p<0,001$) канальцевой реабсорбции воды и скорости клубочковой фильтрации (рис.1).

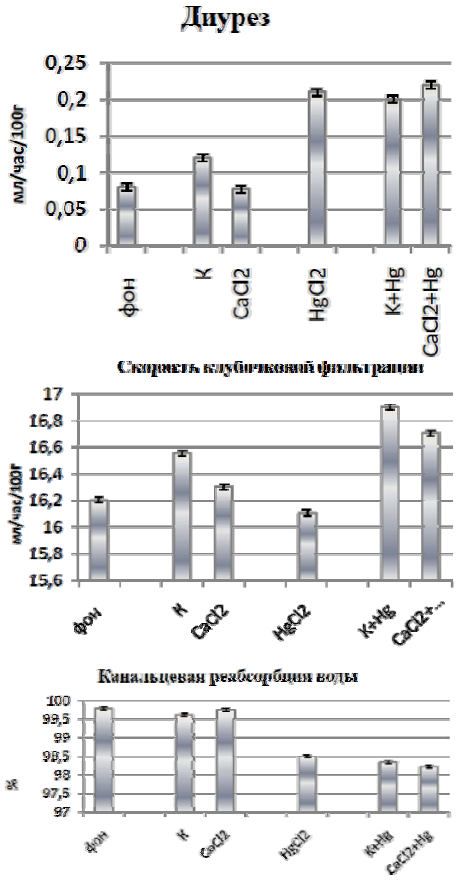


Рис. 1. Изменения диуреза и основных процессов мочеобразования под влиянием введения хлорида ртути

В опытных группах животных с введением соли ртути на фоне экспериментальной гипо и гиперкальциемии достоверное (p<0,001) уменьшение канальцевой реабсорбции воды также явилось причиной увеличения диуреза (рис.1). Нарушения электролитовыделительной функции почек у животных с изолированным введением хлорида ртути проявилось в достоверном (p<0,001) увеличении экскреции кальция, натрия и калия с мочой (рис. 2). Содержание ионизированного кальция и натрия в крови в этой экспериментальной группе относительно фоновых значений (p<0,05) понижается, а количество общего кальция и калия в плазме крови увеличивается (табл.).

В условиях экспериментально измененного кальциевого обмена влияние хлорида ртути еще более (p<0,001) увеличивает выведение кальция с мочой (рис. 2). Содержание ионизированного кальция в цельной крови на фоне сочетанной ртутной интоксикации и гипокальциемии заметно снижается по сравнению с интактными данными, так же снижается содержание общего кальция в плазме крови у животных этой группы. В условиях гиперкальциемии использование сулемы повышает (p<0,001) содержание и ионизированного и общего кальция крови и относительно фоновых значений и по сравнению с показателями животных с изолированным введением сулемы (табл.).

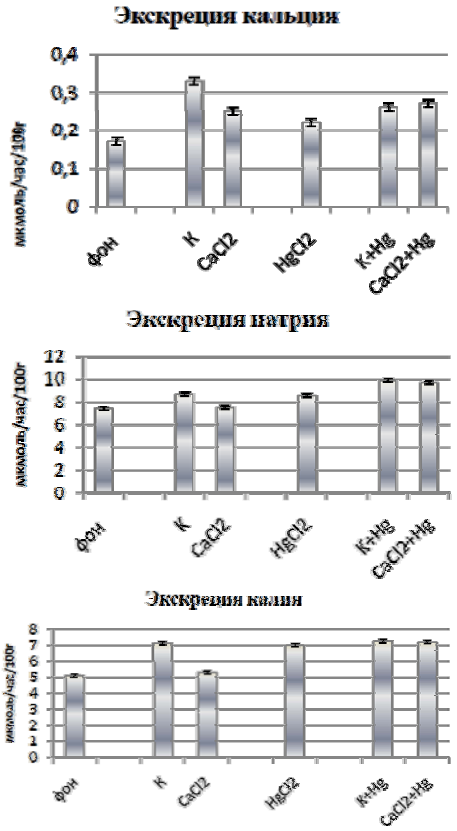


Рис. 2. Экскреция электролитов при внутрижелудочном введении хлорида ртути

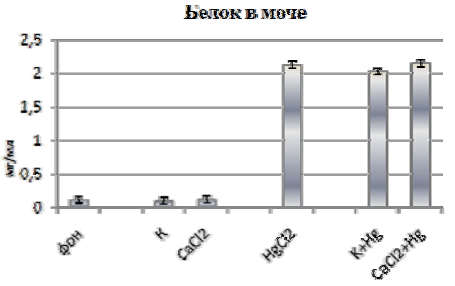


Рис. 3. Содержание белка в моче при введении хлорида ртути

У животных с ртутной интоксикацией в условиях измененного кальциевого гомеостазиса отмечалось однонаправленное изменение в выведении натрия с мочой, проявляющееся в его увеличении, а также в снижении его концентрации в крови, однако на фоне гипер-

кальциемии содержание натрия приближалось к фоновым значениям (рис. 2, табл.).

Таблица

Влияние хлорида ртути на содержание электролитов в крови (*M*±*м*)

Условия опыта		Содержание в крови		
	Ca (ммоль/л)		*K*	*Na*
	ионизированный	общий	ммоль/л	
Фон	1,03±0,02	2,34±0,05	4,2±0,08	145,1±0,13
$HgCl_2$	0,97±0,036*	2,48±0,03*	4,91±0,07*	139,2±0,15*
K	0,95±0,008*	1,82±0,01*	4,0±0,047	139,3±0,22*
$K+HgCl_2$	0,94±0,05*	2,02±0,04*)**	5,33±0,023*)**)×	142,2±0,2*)**)×
$CaCl_2$	2,02±0,006*	2,9±0,009*	4,79±0,07*	145,2±0,24
$CaCl_2+HgCl_2$	1,33±0,04*)**)°	2,8±0,015*)**	4,34±0,07*)**	145,8±0,14**

Примечание: * – достоверное изменение по сравнению с фоном; ** – достоверное изменение относительно группы с изолированным введением хлорида ртути; × – достоверное изменение относительно группы с изолированным введением кальцитонина; ° – достоверное изменение относительно группы с изолированным введением хлорида кальция

Введение хлорида ртути на фоне гипер и гипокальциемии увеличивает экскрецию калия с мочой, при этом содержание катиона в крови повышается (рис. 2, табл.).

При введении сулемы отмечается выраженная протеинурия, которая сохраняется и в условиях экспериментального кальциевого дисбаланса (рис. 3).

Выводы. Таким образом, внутрижелудочное введение хлорида ртути в условиях измененного кальциевого гомеостазиса способствует развитию полиурии, протеинурии, увеличивает экскрецию натрия, калия и кальция с мочой. На фоне гипокальциемии использование сулемы увеличивает содержание калия и натрия в крови, а содержание ионизированного и общего кальция понижается, а на фоне гиперкальциемии хлорид ртути увеличивает количество общего и ионизированного кальция крови, содержание натрия незначительно повышается.

Литература

1. Брин В.Б., Бузоева М.Р. Сравнительное изучение ренальных эффектов хлорида кобальта в условиях измененного гомеостазиса кальция // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №7. С. 88–90.

2. Бузоева М.Р. Особенности почечных эффектов сульфата меди у крыс в условиях экспериментальной гипокальциемии // Вестник новых новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 85–89.

3. Burlando B., Marchi B., Panfoli I., Viarengo A. Essential role of Ca^{2+} -dependent phospholipase A_2 in estradiol – induced lysosome activation // Am J.Physiol.Cell.Physiol. 2002. Vol. 283. P. 1461–1468.

4. Masato O., Atsushi M., Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury // The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication 15 Jan. 2016.

5. Mateo M.C., Aragon P., Prieto M.P. Inhibitory effect of cystein and methionine on free radicals induced by memory in red blood cells of patients undergoing haemodialysis // Toxicol.in vitro. 1994. Vol. 8, №4. P. 597.

6. Zalups R.K. Molecular interactions with mercury in the kidney // Pharmacol. Rev. 2000. Vol. 52. P. 113–143.

References

Brin VB, Buzoeva MR. Sravnitel'noe izuche-nie renal'nykh effektov khlorida kobal'ta v usloviyakh izmenennogo gomeostazisa kal'tsiya [Comparative study of renal effects of cobalt chloride under conditions of altered homeostasis of calcium]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(7):88-90. Russian.

Buzoeva MR. Osobennosti pochechnykh effektov sul'fata medi u krys v usloviyakh eksperimental'noy gipokal'tsiemii [Features of renal effects of copper sulphate in rats under experimental hypocalcemia]. Vestnik novykh novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;2:85-9. Russian.

Burlando B, Marchi B, Panfoli I, Viarengo A. Essential role of Ca^{2+} -dependent phospholipase A_2 in estradiol – induced lysosome activation. Am J.Physiol.Cell.Physiol. 2002;283:1461-8.

Masato O, Atsushi M, Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury. The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication 15 Jan. 2016.

Mateo MC, Aragon P, Prieto MP. Inhibitory effect of cystein and methionine on free radicals induced by memory in red blood cells of patients undergoing haemodialysis. Toxicol.in vitro. 1994;8(4):597.

Zalups RK. Molecular interactions with mercury in the kidney. Pharmacol. Rev. 2000;52:113-43.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 120–127

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 120–127

УДК: 616.379-008.64 DOI: 10.12737/article_59c4a6ec1189f2.15151343

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (случай из практики)

С.А. ПРИЛЕПА[*], В.И. ДАИЛЬНЕВ[*], Р.Т. МАКИШЕВА[**], Е.В. МЕДВЕДЕВА[*]

[*]Тульская областная клиническая больница им. Л. Н. Толстого,
ул. Больничная, 15, Ясная Поляна, Тульская обл., 301212, Россия
[**]Медицинский институт, Тульский государственный университет,
пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. *Сахарный диабет 2 типа* – широко распространенное быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся развитием сосудистых изменений, приводящих в снижению качества жизни пациентов, к инвалидизации и повышению смертности от сердечно-сосудистых осложнений. *Сахарный диабет 2 типа* часто возникает в составе метаболического синдрома, который объединяет множественные обменные нарушения с характерными патологическими изменениями органов, в частности развитием стеатогепатита (неалкогольной жировой болезни печени). При выраженных патологических сдвигах в показателях трансаминаз и состоянии гипергликемии, единственным сахароснижающим препаратом являлся инсулин. Введение инсулина пациенту с морбидным ожирением, с синдромом гиперинсулинизма за счет повышенной эндогенной продукции инсулина в условиях инсулинорезистентности – редко позволяет достигать целевых показателей углеводного обмена, но часто провоцирует нежелательные эффекты, такие как прибавка массы тела, скрытые гипогликемические состояния и т. д. Одним из основных направлений научных исследований в диабетологии является поиск сахароснижающих препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемические состояния. Одним из таких средств является: препарат группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (и*SGLT*-2) дапаглифлозин. Дапаглифлозин (Форсига) был первым представителем нового класса пероральных сахароснижающих препаратов *uSGLT-2*, одобренным к применению в РФ. Настоящая статья обобщает региональный опыт применения дапаглифлозина в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с неалкогольной жировой болезнью печени.

На конкретных клинических примерах показана возможность применения дапаглифлозина как альтернативу инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дапаглифлозин, кардиобезопасность, гипогликемические состояния, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые осложнения.

REGIONAL EXPERIENCE OF THE DAPAGLIFLOZIN USE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (case from practice)

S.A. PRILEPA[*], V.I. DAILNEV[*], R.T. MAKISHEVA[**], E.V. MEDVEDEVA[*]

[*]Tula Regional Lev Tolstoy Clinical Hospital N2,
Hospital Street, 15, Yasnaya Polyana, Tula Region, 301212, Russia
[**] Medical Institute, Tula State University, Lenin av. 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Diabetes mellitus type 2 is a widespread, rapidly progressive disease characterized by the development of vascular changes that lead to a decrease in the quality of life of patients, to disability and an increase in mortality from cardiovascular complications. Diabetes mellitus type 2 often occurs in the meta-

bolic syndrome, which combines multiple metabolic disorders with characteristic organ pathological changes, in particular the development of steatohepatitis (non-alcoholic fatty liver disease). With pronounced pathological changes in the transaminase and the state of hyperglycemia, insulin was the only hypoglycemic drug. The introduction of insulin to a patient with morbid obesity with hyperinsulinism due to increased endogenous insulin production under conditions of insulin resistance, rarely allows to achieving the targets of carbohydrate metabolism, but often provokes undesirable effects such as weight gain, hidden hypoglycemic conditions, etc. One of the main directions of research in diabetology is finding antidiabetic therapy with maximum efficiency and minimal side effects, such weight gain and hypoglycemia. One such therapy is a preparation of the group of inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2 inhibitors) dapagliflozin. Dapagliflozin (Forxiga) was the first representative of a new class of oral hypoglycemic therapy SGLT-2, approved for use in the Russian Federation. This article summarizes the regional experience (the endocrinological department of L. N. Tolstoy Tula Regional Clinical Hospital N2) of the dapagliflozin use in treatment of the patients with diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease. Specific clinical examples have shown the possibility of using the dapagliflozin as an alternative to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: diabetes mellitus type 2, the dapagliflozin, cardiosafety, hypoglycemia, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular complications.

Введение. По данным 7-го атласа *International Diabetes Association (IDF)* – Международной федерации диабета, по состоянию на декабрь 2015 г. в мире сахарным диабетом страдают около 415 миллионов взрослых, а к 2040 году их количество приблизительно увеличится до 642 миллионов (1 из 10 взрослых) [7]. *Неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) представляется самой частой формой хронической патологии печени в мире, достигая в различных популяциях 33%. Эти патологические состояния имеют общие патогенетические характеристики: связь с ожирением и *инсулинорезистентностью* (ИР), которые являются основой патогенеза НАЖБП, *сахарного диабета 2 типа* (СД 2) и других заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом.

Развитие метаболического синдрома сопровождается дисфункцией продукции гормонов пищевого поведения (лептин, грелин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид и другие), нарушением функционального состояния печени и экзокринной части поджелудочной железы, нарушением микробной экологии кишечника и реализуется гиперфагической реакцией на стресс, активацией нейропептидов и симпатической нервной системы, дисфункцией эндоканнабиноидной системы.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о связи НАЖБП, висцерального ожирения, метаболического синдрома и СД2. У пациентов с превышением *индекса массы тела* (ИМТ) на 10-40% и ИР риск НАЖБП увеличен. Патологическое ожирение в 95-100% случаев сочетается с развитием гепатоза и в 20-47% – стеатогепатита, а СД 2 (и предиабет) в 75% случаев ассоциируется с НАЖБП. Также с развитием НАЖБП ассоциирована гипер-липидемия, а точнее, гипертриглицеридемия (20-80% больных) [1,10]. Установлено, что распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом и у лиц мужского пола (71,1% – у мужчин, 68% – у женщин). Эволюция НАЖБП в стеатогепатит, цирроз с развитием печеночной недостаточности или первичной карциномы печени протекает параллельно с нарастанием количества составляющих метаболического синдрома.

Нельзя не отметить стремительного развития диабетологии за последние годы. Внедрение в повседневную клиническую практику научных достижений (новых препаратов, схем лечения, средств введения инсулинов, средств контроля гликемии и других метаболических параметров) позволяет достигать целевых значений гликемии большему количеству больных (ранее в среднем до 75% больных находились в состоянии декомпенсации, а в настоящее время – 50%).

Для Тульской области проблема СД2, особенно на фоне избыточной массы тела с высокими показателями смертности также является острой. На конец декабря 2016 г. в области зарегистрировано 60 443 пациента с сахарным диабетом (население – 1.421.073 человека), с СД2 – 57 489 на взрослое население – 1.137.971 человек. Распространенность СД2 (зарегистрированных случаев) среди взрослого населения составляет 5.05%. По анализу статистических исследований истинная распространенность

как минимум в 2 раза больше. Общая смертность больных СД – (0.78 на 1000 населения).

Несмотря на наличие разных классов противодиабетических препаратов, поиск сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемии, продолжается. Отрадно отметить, что такие препараты появились [11], и мы с успехом их применяем в своей практической деятельности. Сочетание СД 2 и НАЖБП связано с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у данных больных. Все аспекты патогенеза НАЖБП до конца неизвестны, но ключевая роль отводится ИР. Новый класс пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы *SGLT*2) – снижают уровень гликемии независимым от инсулина способом. Ингибиторы *SGLT*2 приводят к уменьшению массы тела, следовательно, снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное влияние на НАЖБП и использоваться для лечения пациентов с сочетанием СД 2 и НАЖБП.

Приводим клинические примеры успешного применения препарата группы ингибиторов *SGLT*-2 (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) *дапаглифлозина* в эндокринологическом отделении ГУЗ ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого. Препарат назначался пациентам, страдающим СД2 длительно и не достигающим компенсации углеводного обмена на фоне различных комбинаций сахароснижающих препаратов, а так же с различной коморбидной патологией.

Клинические примеры. Всего мы наблюдали 72 пациента, получавших терапию препаратом *дапаглифлозин* в ГУЗ ТОКБ№2 им. Л.Н. Толстого в период с 2015 г. по 2017 г.

Дапаглифлозин (Форсига) был первым представителем нового класса пероральных сахароснижающих препаратов и *SGLT*-2, одобренным к применению в РФ. *Дапаглифлозин* (Форсига) был зарегистрирован для клинического применения в РФ в августе 2014 [6]. Препарат назначается 1 раз в сутки независимо от приёма пищи, может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающимим препаратами [3].

Клинический случай 1. Пациент Ф.,1961 г.р., поступил 20.04.2017 г. с жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, сухость во рту, чувство жажды, боли в ногах при физической нагрузке, проходящие в покое. Анамнез заболевания: избыточный вес с 40 лет. Сахарный диабет выявлен в 2010 г. на фоне веса тела 115 кг. Гликемия в дебюте 14 ммоль\л. *С*-пептид не сдавал. Диету не соблюдает. Получал метформин 3 раза в сутки по 850 мг, вилдаглиптин 50 мг в сутки. Отмечалось увеличение массы тела за 3 года на 8 кг. Во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им Л Н Толстого гликемия нестабильна, от 7,0-15,0 ммоль\л. Госпитализирован для дообследования и коррекции лечения в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого. Перенесенные заболевания: ОИМ в 2005 г., гипертоническая болезнь (максимальное АД 180/100 мм рт. ст., лечения не получает по самостоятельному решению), подагра с 2000 г. (постоянно получает аллопуринол 300 мг), хронический простатит. При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 172 см, вес 110 кг, ИМТ 37,2. ОТ 124 см. Кожные покровы: гиперкератоз локтей, выраженный папилломатоз подмышечных областей. Пастозность стоп, голеней. Пульс 87/мин. ЧСС 87/мин. АД 160/100 мм рт.ст. Пульсация на сосудах стоп снижена. Язык сухой, обложен серым налётом, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень +3 см от края реберной дуги. Склонность к запорам. Органы мочеиспускания без особенностей.

Анализ крови от 21.04.17: общий белок 86,7 г/л, общий билирубин 7,79 мкмоль\л, креатинин 88,4 мкмоль/л, мочевая кислота 341,9 мкмоль\л, АЛТ 214 Ед/л, АСТ 227 Ед/л, КФК 90 Ед\л, ЛДГ 312,7 Ед/л. ОАМ 21.04.17 уд. вес 1016, белок 0,03 г\л, сахара нет, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1-2 в п\з, цилиндры гиалиновые 0-1 в п\з, эпителий плоский 1-2 в п/з, оксалаты.

СКФ *CKD-EPI* от 21.04.17 85 мл/мин/1,73 м^2

Гликемический профиль 20.04.17г.: 13.00- 9,0, 17.00- 11,9, 21.00- 7,2, 1.00- 9,9, 6.00 -9,3 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости и почек 24.04.17: гепатомегалия. Стеатогепатоз. Хронический холецистит. Хронический панкреатит.

Киста правой почки. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 21.04.17: *HBs-Ag, HCV*-антитела не выявлены.

В связи с выраженными явлениями стеатогепатита пациенту противопоказаны ране принимаемые препараты (вилдаглиптин, метформин). Поскольку у пациента выраженная инсулинорезистентность и уровень гликемии не превышает 12 ммоль/л, назначение инсулинотерапии нежелательно. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200-1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых сахароснижающих препаратов, таких, как *дапаглифлозин*. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только *SGLT*-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительноу систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить *дапаглифлозин* в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6].

Было назначено лечение:

– диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

– режим палатный;

– дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня.

Приём аллопуринола, галвуса, метформина был отменен в связи с противопоказаниями (активный стеатогепатит). Обследование в динамике: Гликемический профиль: 21.04.17 г.: 8-00 -9,0, 13.00- 9,5, 17.00 -8,1, 21.00 -8,5 мм/л, 24.04.17 г. - 8-00 -6,9, 13.00-6,1, 17.00 -5,0 мм/л, 26.04.17 г. - 8-00 -6,3, 13.00-7,0 17.00 -6,9 мм/л. Б\х анализ крови 25.04.17 АЛТ 200 Ед/л, АСТ 192 Ед/л, ГГТП 297 Ед/л, ЩФ 103 Ед/л. ОАМ 26.04.17 белка нет, сахар ++, ацетона нет, лейкоциты 0-1 в п\з, эпителий 0-1 в п/з, оксалаты, реакции кислая, уд. вес 1025. Состояние при выписке 27.04.17 удовлетворительное. Больной прошёл обучение по образовательной программе «Школа диабета». Произведен перевод с ИДПП-4 (ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа) (вилдаглиптин) на ингибитор *SGLT*-2 дапаглифлозин (форсига) с положительным контролем гликемии и улучшением общего состояния больного (активных жалоб не предъявляет). Рекомендации:

– диета с исключением сахара, животных жиров, ограничением белковых продуктов, гипокалорийная (1100-1300 ккал\сутки). Строгое исключение алкоголя;

– дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня в течение 1 месяца с последующим возможным переходом на 10 мг;

– контрольный осмотр эндокринолога через 1 месяц с результатами б\х анализа крови (АЛТ, АСТ, креатинин, ЩФ, ГГТП, мочевая кислота) и ОАМ для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения;

– контроль гликемии натощак, через 2-3 часа после еды.

При контрольном осмотре 15.05.2017 г. состояние пациента удовлетворительное. Жалобы отсутствуют. Мочеиспускание без особенностей. АД 135\90 мм рт. ст. Вес 107 кг (-3 кг). При самоконтроле гликемии (глюкометр) натощак 5,0-5,9 ммоль\л, через 2 часа после еды 6,3-7,1 ммоль\л. Гликированный гемоглобин 6,3%. ОАМ 10.05.17 без патологических изменений. Б\х анализ крови 10.05.17 АЛТ 101 Ед\л, АСТ 96 Ед\л, ГГТП 190 Ед\л, ЩФ 53 Ед\л, креатинин 82 мкмоль\л. СКФ CKD-EPI 92 мл\мин\1,73 кв.м.

Данный клинический случай демонстрирует современные возможности фармакотерапии СД2. У пациента с ожирением 3 класса, объемом талии 124 см, гиперурикемией, гипертонической болезнью инсулинотерапия не самый лучший выбор в связи с выраженной инсулинорезистентностью. Кроме того, гликемия пациента не превышала 12 ммоль\л, такие цифры не являются показанием для инсулинотерапии. С использованием новых медицинских препаратов, в частности, дапаглифлозина, возможна терапия СД2 при стеатогепатите и артериальной гипертонии без использования инсулинов, что позволяет пациентам легче избавиться от избыточной массы тела и снизить цифры АД без дополнительной лекарственной нагрузки.

Клинический случай 2. Пациент К., 1960 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ№2 им. Л.Н. Толстого 19.04.2017 г. с жалобами на утомляемость, повышенную потливость, приступы голода, общую слабость, снижение работоспособности, нарушение сна. Анамнез заболевания: избыточный вес с 32 лет. Сахарный диабет выявлен в 2009 году. Гликемия в дебюте 7-8 ммоль\л. Назначен метформин. За время болезни отмечает прибавку массы тела на 15 кг. В 2013 году при ухудшении общего состояния после перенесенной ОРВИ отмечено повышение гликемии до 10 ммоль\л натощак,

повышение АЛТ, АСТ, в связи с чем при стационарном лечении в ГУЗ ТОКБ назначен инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 6 Ед утром, 10 Ед на ночь. Последнее стационарное лечение в 2014 году, так же при повышенных трансаминазах. *С*-пептид – норма. Диету соблюдает. 27.03.2017 г. обратилась к эндокринологу в связи с ухудшением общего состояния, скорректирована терапия: метформин 1000 мг в ужин и на ночь, инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 16 Ед утром, 14Ед на ночь. В настоящее время уровень гликемии нестабилен, 5,0-18,0 ммоль\л. В связи с ухудшением состояния и появлением вышеуказанных жалоб госпитализирована в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ№2 им. Л. Н. Толстого для дообследования и лечения. Перенесенные заболевания: стеатогепатит, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь (постоянно принимает конкор 10 мг, индапамид 2,5 мг, лозартан 50 мг 2 раза в сутки), операция гемотрансфузии при оперативном родоразрешении. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: адеметионин – отёки. Вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: Р-2, оперативное родоразрешение (вес при рождении 4300 г, 2700 г). При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 158 см, вес 74 кг, ИМТ 29,6. ОТ 102 см. Кожные покровы чистые, сухие. На передней брюшной стенке бледные стрии. ЧСС 60/мин. АД 130/80 мм рт.ст. СКФ CKD-EPI от 04.04.2017 г. – 75 мл\мин\1,73 м^2. Гликемия 19.04.17г.: 17.00 -6,3, 21,00- 5,7, 1.00- 5,5, 6.00 -6,2 ммоль/л. Лактат крови до 1,8. ОАМ 20.04.17 белок 0,33 г\л, сахара нет, ацетона нет, уд.вес 1031, лейкоциты единичные в поле зрения, эпителий плоский 1-2 в поле зрения, кристаллы мочевой кислоты в большом количестве. Б\х анализ крови из а\к от 04.04.2017: общий билирубин 7,86 мкмоль\л, мочевая кислота 405 мкмоль\л, креатинин 80 мкмоль\л, АСТ 138 Ед\л, АЛТ 171 Ед\л, ГГТП 142 Ед\л, ЩФ 205 Ед\л. УЗИ ОБП и почек 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 20.04.17: *HBs-Ag, HCV*-антитела не выявлены. В связи с прибавкой массы тела у больной и признаками периодических гипогликемий (приступы голода, избыточная потливость) можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов, инсулина аспарт двухфазного. По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм и скорректировать феномен полипрогмазии (3 препарата для лечения гипертонической болезни). Препаратом выбора здесь являются ингибиторы *SGLT*-2, в частности, *дапаглифлозин*. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200-1400 ккал\сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование *дапаглифлозина* [2]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только *SGLT*-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительноу систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить *дапаглифлозин* в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [5]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен метформин 1000 мг на ночь. Назначено лечение:

– диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

– *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;

– метформин 1000 мг на ночь.

Так же изменена схема гипотензивной терапии:

– диета с минимальным содержанием поваренной соли;

– бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;

– лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

Динамика показателей: Гликемический профиль – 20.04.17 г. 8-00 - 8,9, 13-00 -7,2, 17-00 - 5,9, 21-00 6.3 мм\л, 23.04.17 г. – 8-00 - 8,0, 13-00 -6,7, 17-00 -6,6, 21-00- 6.6 мм\л, 25.04.17 г. – 8-00 – 6,8, 13-00 -5,1, 17-00 -6,1, 21-00- 6.4 мм\л. Б\х анализ крови 24.04.2017: общий билирубин 8,6 мкмоль/л, мочевая кислота 219 мкмоль/л, АСТ 57 Ед/л, АЛТ 125 Ед/л, ГГТП 88 Ед/л, ЩФ 61 Ед/л. ОАМ 24.04.17: уд. вес 1026, белка нет, сахар ++, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроциты 2-3 в поле зрения, мочевая кислота. АД стабилизировалось на уровне 130-135\70-80 мм рт.ст.

Выписана из стационара 26.04.17 г. с рекомендациями:

– диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

– *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;

– метформин 1000 мг на ночь;

– контроль гликемии натощак, через 2-3 часа после еды и на ночь;

– бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;

– лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натощак 5,1-6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1-7,0 ммоль/л. АД 130/75 мм

рт.ст. (схема гипотензивная терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 70 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на длительный анамнез приёма инсулина (более 4 лет) в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не нанесет серьёзных побочных эффектов (таких как гипогликемические состояния). Кроме этого, была отчётливо снижена дозировка гипотензивных препаратов, что указывает на положительный эффект дапаглифлозина в фокусе терапии гипертонической болезни.

Клинический случай 3. Пациент Д., 1963 г.р. Поступил 12.12.16 в отделение с жалобами: на сухость, жажду, сладкий привкус во рту, учащенное мочеиспускание, больше ночью, повышение сАД до 190 мм рт. ст., снижение зрения. Избыточная масса тела после 35 лет. Сахарный диабет выявлен в 2006 г. Гликемия в дебюте 9.2 ммоль/л. Принимал глибенкламид по 1 т 3 раза в день. Диету не соблюдает. Глюкозу крови самостоятельно контролирует. Комы отрицает. В мае 2016 г. по СМП поступил с острым коронарным синдромом без подъема *ST*, нестабильной стенокардией, проводилась коронароангиография. Глибенкламид не отменяли. Предлагали стентирование, но в кардиоцентре г. Москва показаний для стентирования не выявили. В последние 4 месяца отмечает гликемию от 16 до 20 мм/л. Ухудшение состояния около 5 месяцев. При анализе крови 20.10.2016г. выявлено: АЛТ 154 Ед/л, АСТ 201 Ед/л. С 21.10.16 г. вводил по назначению эндокринолога 6 ед инсулин (растворимый человеческий генно-инженерный) 3 раза в сутки на основные приёмы пищи и 8 ед инсулин-изофан человеческий генно-инженерный утром и в ужин. Госпитализирован в эндокринологическое отделение ТОБ 2 для обследования и коррекции лечения. Общее состояние средней тяжести. Рост 175 см, вес 95 кг, ИМТ 31, ОТ 114 см. Пульс 60\мин, ЧСС 60/мин. АД 120/70 мм рт. ст. Перкуторно печень увеличена от края реберной дуги +4 см. Дизурических нарушений нет.

Данные обследования: СКФ по ***MDRD* от 12.12.16 г. 67** мл/мин/1,73 кв.м; ОАК без патологии. ОАМ без патологии. Анализ крови 12.012.2016: креатинин 117 мкмоль/л, мочевая кислота 248 мкмоль/л, общий билируьин 7,4 мкмоль\л, ГГТП 160 мкмоль/л, ЩФ 90 Ед\л, АЛТ 142 Ед/л, АСТ 199 Ед/л. Гликемический профиль: 12.12.16г. - 8-00 – 13,1 , 13-00 -20,7, 17-00 – 15,5 , 21-00 – 14,1мм\л, Лактат крови: 17-00 – 1,0 , 21-00 – 1,3, 1-00 -1,2, 6-00 -1.4. УЗИ ОБП и почек 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 01.12.16: *HBs-Ag, HCV*-антитела не выявлены. В связи с прибавкой массы тела у больного можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов (базис-болюсная инсулинотерапия). По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм. Препаратом выбора здесь являются ингибиторы *SGLT-2*, в частности, дапаглифлозин. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200-1400 ккал\сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование *дапаглифлозина* [2]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен назначено лечение:

– диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

– *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;

– метформин 1000 мг на ночь;

– бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;

– лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При дополнительном обследовании в стационаре: 19.12.2016 ОАК без патологии, ОАМ уд. вес 1012, сахар +++, ацетона нет, белка нет, лейкоциты в п\з 1-2. Анализ крови креатинин 109 мкмоль\л, АЛТ 98 Ед\л, АСТ 152 Ед\л. Гликемия: 13.12.16г. – 8-00 -12.4, 13-00 -14,9, 17-00 -13,1, 21-00 11,8, 1-00 -11,6мм/л, 15.12.16г. - – 8-00 -13.6, 13-00 -15,0, 17-00 -15,60мм/л, 16.12.16г - – 8-00 -10.3, 13-00 -12,8, 17-00 -16,0, 21-00 11,7, 1-00 -11,5, 6-00 -4,7мм/л, 17.12.16г - – 8-00 -11.6, 13-00 -14,0, 17-00 -12,0, 21-00 - 14,9, 1-00 -12,9, 6-00 – 9,2мм/л, 18.12.16г -– 8-00 -11.0, 13-00 -10,8, 17-00 -14,2мм/л, 19.12.16г - – 8-00 - 7.3, 13-00 -9,3, 17-00 -14,1, 21-00- 12,0, 1-00 -6,3, 6-00 -7,4мм/л,

Выписан из стационара 20.12.16 г. с рекомендациями: диета с исключением сахара, жи-

вотных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки):

– *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;

– метформин 1000 мг на ночь;

– контроль гликемии натощак, через 2-3 часа после еды и на ночь;

– бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;

- лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натощак 5,1-6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1-7,0 ммоль/л. АД 130/75 мм рт.ст. (схема гипотензивной терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 90 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на анамнез приёма инсулина в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не приведет к *гипогликемии*).

Результаты и их обсуждение. Все приведенные клинические случаи демонстрируют безопасность *дапаглифлозина* и его значительный эффект снижения гликемии, который сохраняется при длительном использовании (2 года и более). Кроме того, при применении *дапаглифлозина* у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией отмечается значительное улучшение контроля АД, а так же снижение количества необходимых для этого контроля гипотензивных препаратов. При применении дапаглифлозина отмечается значительная динамика в снижении массы тела, достижения которой сохраняются. В приведенных клинических случаях не было зарегистрировано урогенитальной инфекции.

Выводы. Одной из основных причин снижения качетсва жизни у пациентов, страдающих СД2, служит НАЖБП. Кроме инсулинорезистентности у пациентов с СД2 нередко присутствуют дополнительные факторы риска возникновения и утяжеления болезней печени – ожирение, дисгликемия, хроническое воспаление.

В современных исследованиях [8,9] подтвержден отличный профиль безопасности класса ингибитров *SGLT*-2. При их использовании значительно снижается масса тела, объем талии, АД. Рост случаев же гипогликемии отсутствует, а частота гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой и сравнима с частотой в группе плацебо.

Дапаглифлозин улучшает контроль гликемии и показатели сАД у пациентов с СД2. Его механизм действия не связан ни с каким влиянием на ЖКТ или на инсулин. *Дапаглифлозин* хорошо переносится. Он улучшает гликемический контроль, помогает снижать пациентам массу тела и контролировать артериальную гипертензию. *Дапаглифлозин* обладает способностью прогрессивно уменьшать висцеральную жировую ткань, а так же положительно влияет на компоненты метаболического синдрома, связанные с риском сердечно-сосудистой смертности [4].

Можно заключить, что применение ингибиторов *SGLT*-2, является необходимым в современном мире для снижения частоты гипогликемических событий и улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2 и НАЖБП.

Дапаглифлозин (форсига) является единственным представителем класса ингибиторов *SGLT*-2, вошедшим в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. [5].

Литература

1. Анциферов М.Б., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Современные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2016. №16 (329). С. 50–55.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (8-й выпуск). М.: УП ПРИНТ, 2017. 112 с. DOI: 10.14341/DM20171S8

References

Antsiferov MB, Fadeev VV, Morgunova TB. Sovremennye podkhody k lecheniyu patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa [Modern approaches to the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus]. Farmateka. 2016;16(329):50-5. Russian.

Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy (8-y vypusk). Moscow: UP PRINT; 2017. Russian. DOI: 10.14341/DM20171S8

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.

Instructions for the medical use of the drug Forsiga (film-coated tablets, 5 mg, 10 mg), taking into account changes 1, 2. Registration certificate LP-002596 from 21/08/2014.

4. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска: новые перспективы сахароснижающей терапии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2016. №2 С. 26–32

Karpov YuA, Shubina AT. Korrektsiya faktorov serdechno-sosudistogo riska: novye perspektivy sakharosnizhayushchey terapii [Correction of factors of cardiovascular risk: new perspectives of hypoglycemic therapy]. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2016;2:26-32. Russian.

5. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Распоряжение от 28 декабря 2016 года. № 2885-р // http://government.ru/docs/25924/

About the statement of lists of the vital and the major medical products for medical application for 2017. Order of December 28, 2016. No. 2885-p // http://government.ru/docs/25924/

6. Форсига(дапаглифлозин). Регистрационное удостоверение // http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=434071&t=

Forsiga (dapagliflozin). Registration certificate // http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=434071&t=

7. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015

IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015

8. Michael A. Weber, Traci A. Mansfield, Federica Alessi Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade // Blood Pressure. 2016. Vol. 25. Iss. 2. P. 93–103. DOI: 10.3109/08037051.2015.1116258

Michael A. Weber, Traci A. Mansfield, Federica Alessi Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade // Blood Pressure. 2016;25(2):93-103. DOI: 10.3109/08037051.2015.1116258

9. Paola Fioretto, Angelo Avogaro. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes // Expert Opinion On Pharmacotherapy. 2017. Vol.18, Iss. 5. P. 517–527.

Paola Fioretto, Angelo Avogaro. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. Expert Opinion On Pharmacotherapy. 2017;18(5):517-27.

10. Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCCORD, aDVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive and NICE-SUGaR. Wien Med. Wochenschr. 2010. Vol. 160. P. 8–19.

Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCCORD, aDVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive and NICE-SUGaR. Wien Med. Wochenschr. 2010;160:8-19.

11. Schernthaner G. H., Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005; 240(Suppl.):30-40

Schernthaner G. H., Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005; 240(Suppl.):30-40

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 128–134

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 128–134

УДК: 612.062 DOI: 10.12737/article_59c4a74bcb2725.24619636

ВЛИЯНИЕ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННОГО ДЫХАНИЯ НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДНО-ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ВЕГЕТАТИВНЫМ ТОНУСОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ДО ОТКАЗА

Н.А. ФУДИН, С.Я. КЛАССИНА

ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина,
ул. Моховая, 11, строение 4, Москва, 125009, Россия, тел.: +7(905)5476234, e-mail: klassina@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению влияния гиповентиляционного дыхания на физическую работоспособность и кардиореспираторные показатели у лиц с различным исходно-преобладающим вегетативным тонусом при выполнении интенсивной физической работы до отказа.

В обследовании приняли участие 14 практически здоровых молодых мужчин в возрасте 17-19 лет, регулярно занимающихся физической культурой. Каждый из них участвовал в обследованиях 2 раза: до обучения гиповентиляционному дыханию и после обучения при той же мощности нагрузки. Во всех случаях испытуемому было предложено выполнить физическую работу на велоэргометре до отказа. Между 1-ым и 2-им обследованием в течение 30 дней испытуемый обучался практике гиповентиляционного дыхания, которая была направлена на формирование уреженного дыхания.

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «*SportsArt 5005*», а само тестирование проводилось под контролем электрокардиографии и пневмографии. В фоне, при разминке (60 Вт), нагрузке (160 Вт до отказа) на основе анализа электрокардиограммы и пневмограммы оценивали частоту сердечных сокращений и частоту дыхания. Проводился спектральный анализ ЭКГ. Физическая работоспособность испытуемого определялась временем выполнения заданной физической нагрузки до отказа. «Физиологическую цену» работы до отказа и удельную «физиологическую цену» оценивали расчетным путем на основе сдвига частоты сердечных сокращений и частоты дыхания в относительных единицах.

Проведен индивидуально-типологический анализ, где все испытуемые были разделены на 2 группы: лица с исходно-преобладающим симпатическим тонусом вегетативной нервной системы и лица с исходно-преобладающим парасимпатическим тонусом.

Показано, что гиповентиляционное дыхание оказывает слабое влияние на физическую работоспособность ваготоников. Показатели их системы кровообращения менялись незначимо, зато частота и минутный объем дыхания повышались после нагрузки и восстановления, когда гиперкапния и ацидоз повышались. Гиповентиляционное дыхание способствует укреплению симпатических влияний у лиц с исходной симпатикотонией, что вызывает значительное увеличение их физической работоспособности и «экономизации» сердечнососудистой и дыхательной систем. Полагаем, что гиповентиляционное дыхание как стимулятор физической работоспособности человека в большей степени адресовано симпатикотоникам.

Ключевые слова: гиповентиляционное дыхание, физическая работоспособность, «физиологическая цена» работы до отказа, система кровообращения, система дыхания.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 128–134
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 128–134

THE HYPOVENTILATION BREATH EFFECTS ON PHYSICAL WORKING CAPACITY, CARDIOVASCULAR INDICATORS AND RESPIRATION SYSTEM IN THE PERSONS WITH DIFFERENT INITIAL PREDOMINANT VEGETATIVE TONUS DURING INTENSIVE PHYSICAL WORK UP TO FAILURE

N.A. FUDIN, S.YA. KLASSINA

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology,
Mokhovaya street, 11, building 4, Moscow, 125009, Russia, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. The article is devoted to studying the hypoventilation breath effects on a physical working capacity, cardiovascular indicators and respiration system in the persons with different initial predominant vegetative tonus at intensive physical work up to failure.

The survey included 14 healthy young men aged 17-19 years, regularly engaged in physical training. Each of them participated in the survey 2 times: before the hypoventilation breathing training and after training at the same loads. In all cases, the subject was asked to perform physical work on the cycle ergometer to failure. Between the first and the second training within 30 days each subject must be learn the practice of respiratory hypoventilation, which was aimed at forming of low respiratory frequency.

"Sports Art 5005" ergometer was used for load testing and the testing itself was conducted under the supervision of electrocardiography and pneumography. At the background level, with the warm-up (60 W), the load (160 W to failure), the heart rate and the respiration rate were evaluated on the basis of the electrocardiogram and pneumogram analysis. Spectral analysis of the ECG was performed. The "physiological price" of the work to failure and the specific "physiological price" were estimated by calculation on the basis of a shift in the heart rate and respiratory rate in relative units.

An individual typological analysis was carried out and all subjects were divided into 2 groups: the persons with an initially predominant sympathetic tonus of the autonomic nervous system and the persons with an initially predominant parasympathetic tonus.

It was shown that hypoventilation breath has a weak effect on the physical working capacity of person with vagotonia. Their circulatory system indicators insignificantly changed, but the frequency of breath and minute volume of breath were increased after a load and recovery stage and caused in increase of hypercapnia and acidosis. Hypoventilation breath contributes to the strengthening of sympathetic effects in individuals with initial sympathicotonia. It causes a significant increase in their physical working capacity and "economization" of the cardiovascular and respiratory systems. We believe that a hypoventilation breath as a stimulator of a physical working capacity is to a greater extent addressed to individuals with initial sympathicotonia.

Key words: hypoventilation breathing, physical working capacity, the "physiological price" of work to failure, cardiovascular system, respiration system.

Гиповентиляционное дыхание – один из наиболее эффективных методов немедикаментозного воздействия на внешнее звено саморегуляции дыхания и функциональное состояние человека [4-6], однако вопрос о влиянии такого рода дыхания на функциональное состояние и физическую работоспособность лиц с различным исходно-преобладающим вегетативным тонусом до сих пор недостаточно изучен.

Цель исследования – сравнительный анализ влияния гиповентиляционного дыхания на физическую работоспособность и кардиореспираторные показатели у лиц с различным исходно-преобладающим вегетативным тонусом при выполнении физической работы до отказа.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 14 практически здоровых молодых мужчин в возрасте 18-24 года, регулярно занимающихся физической культурой. Каждый из них участвовал в обследованиях 2 раза: до обучения *гиповентиляционному дыханию* (ГВД) и после, где им было предложено выполнить физическую работу на велоэргометре до отказа. Обследования были однотипными, причем величина мощности нагрузочного тестирования составляла 160 Вт, и оно выполнялось при постоянной скорости вращения педалей – 1 об/с. Для регистрации реальной скорости вращения педалей (*V*, км/час) был использован прибор «*SIGMA – bc*-509»

(*Germany*), датчик которого крепился к педали велоэргометра. Все обследуемые были заблаговременно проинформированы о характере предлагаемого эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

Между 1 и 2-им обследованием в течение 30 дней испытуемые обучались ГВД. В основе обучения ГВД лежали дыхательные тренинги, направленные на формирование у испытуемого уреженного дыхания. Обучение происходило на основе словесной инструкции, 3 раза в неделю по 1,5-2 часа по схеме: вдох – 1,2 с, выдох – 1,5 с, пауза после выдоха – (7-10 с).

В процессе обследования испытуемые пребывали в следующих состояниях: «Фон 1» (2,5 мин), когда испытуемый находился в седле велоэргометра, но не вращал педали; «разминка-60 Вт» (2 мин); «нагрузочное тестирование» до отказа, «восстановление» (6 мин), состояние после нагрузки и восстановления «Фон 2» (2,5 мин). Длительность нагрузочного тестирования определялась отказом самого испытуемого от продолжения физической работы (*T*-отказ, с) и расценивалась как мера его физической работоспособности.

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «*SportsArt 5005*», а само тестирование проводили под контролем *электрокардиографии* (ЭКГ) и *пневмографии* (компьютерный электрокардиограф «ПолиСпектр-8», «Нейрософт», Иваново). ЭКГ регистрировали в I стандартном отведении и отведении «V5». На основе ЭКГ оценивали *частоту сердечных сокращений* (ЧСС, уд/мин), а на основе пневмограммы – *частоту дыхания* (ЧД, 1/мин). Проводился спектральный анализ ЭКГ на основе метода быстрого преобразования Фурье, что позволило выделить отдельные гармонические составляющие кардиоритма – *VLF* (мс^2), *LF* (мс^2), *HF* (мс^2) как в абсолютных единицах, так и в относительных единицах (%*VLF*, %*LF*, %*HF*) по отношению к общей мощности спектра (*TP*, мс^2) [9].

Расчет «*физиологической цены*» (ρ,%) для вышеперечисленных нагрузок до и после обучения ГВД производили по формулам:

$$\rho = \sqrt{\sigma_{чсс}^2 + \sigma_{чд}^2},$$

где $\sigma_{чсс}$=100%×(ЧССн – ЧССфон)/ЧССфон; $\sigma_{чд}$=100%×(ЧДн – ЧДфон)/ЧДфон. Значения ЧССн (ЧДн) и ЧССфон (ЧДфон) – значения ЧСС (ЧД) в момент отказа от нагрузки и в фоне соответственно [3].

В состояниях «Фон 1» и «Фон 2» у испытуемых измеряли *артериальное давление* (АД, мм рт.ст.) по методу Короткова и спирометрические показатели: *жизненную емкость легких* (ЖЕЛ, л), *форсированную жизненную емкость легких* (ФЖЕЛ, л), *объем форсированного выдоха за 1-ю секунду* (ОФВ1, л), а *минутный объем дыхания* (МОД, л/мин) оценивали расчетным путем [5]. Регистрация показателей спирометрических показателей производилась с использованием портативного спирометра «*SP*-1». Расчетным путем оценивали *ударный объем крови* (УОК, мл) и *минутный объем кровотока* (МОК, л/мин) [2], *вегетативный индекс Кердо* (ВИК,%) [8], Оценивали *уровень субъективного самочувствия* в пятибалльной шкале (*sat*, баллы), фиксировали субъективные жалобы. Для формирования мотивации к выполнению физической работы до отказа испытуемых инструктировали, объясняя цель и задачи спортивного тестирования. Уровень мотивации к спортивной деятельности оценивали на основе психологической шкалы оценки потребности достижения [7].

Статистическая обработка полученных данных проводили с использованием непараметрической статистики. Достоверность различия одноименных показателей определяли на основе критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В обеспечении физической работоспособности спортсменов ведущая роль принадлежит вегетативной нервной системе, а точнее ее функциональному состоянию. Оценка состояния вегетативной нервной системы предполагает анализ исходно-преобладающего вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения деятельности. Исходно-преобладающий вегетативный тонус – это состояние вегетативной нервной системы в состоянии расслабленного бодрствования. ВИК позволяет оценить исходный вегетативный тонус по параметрам, характеризующим состояние сердечно-сосудистой системы: АД и ЧСС.

Для проведения индивидуально-типологического анализа все испытуемые были разделены на три индивидуально-

типологических подгруппы по показателю ВИК:

- ВИК< -10% – *ваготоники* («*V*», 4 человека);
- -10% <ВИК <10% – *нормотоники* (6 человек);
- ВИК< -10% – *симпатикотоники* («*S*», 4 чел);

Для решения поставленной задачи нам представлялось разумным провести сравнительный анализ показателей для «крайних» подгрупп – *ваготоников* («*V*») и *симпатикотоников* («*S*»).

Установлено, что все испытуемые имели средний уровень мотивации, причем у ваготоников и симпатикотоников он составил 11,8±1,4 и 13,0±0,8 балла соответственно.

Полагаем, что физическая работоспособность испытуемого будет тем больше, чем в большей степени испытуемый мотивирован к деятельности. На рис. 1 представлены гистограммы средних значений времени работы до отказа для ваготоников и симпатикотоников.

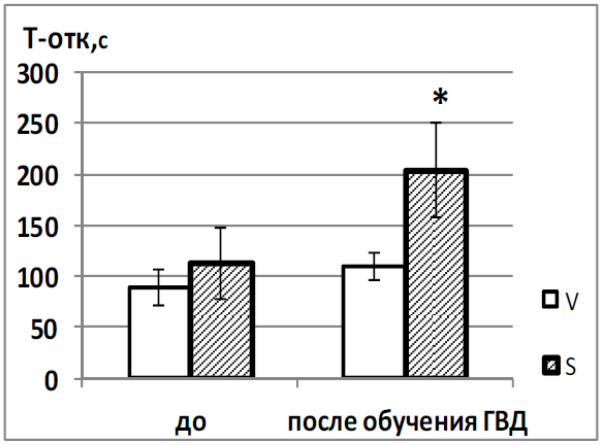


Рис. 1. Средние значения временной длительности физической работы до отказа (*Т*-отк, с) у ваготоников (светлые столбики) и симпатикотоников (заштрихованные столбики) до и после обучения ГВД. Обозначения: * – *p*<0,05 – достоверность различия показателя для ваготоников и симпатикотоников

Видно, что после обучения ГВД время физической работы до отказа как у ваготоников, так и у симпатикотоников повышается. Так, если у ваготоников *Т*-отк повышается с 89,3±17,5 до 110,0±14,1 с, то у симпатикотоников отмечается достоверное повышение *Т*-отк с 113,5±35,3 до205,0±46,2 с (*p*<0,05). В результате после обучения ГВД временная длительность физической работы до отказа у симпатикотоников по сравнению с ваготониками оказалась достоверно больше (*p*<0,05). Следовательно, *ГВД оказывает на симпатикотоников более сильное воздействие, поскольку у них физическая работоспособность увеличивается почти вдвое.*

Рост физической работоспособности всегда сопряжен с мобилизацией энергетических ресурсов организма испытуемого, за что организм «платит» свою «физиологическую цену». В табл. 1 представлены средние значения «физиологической цены» работы до отказа для ваготоников и симпатикотоников.

Таблица 1

«Физиологическая цена» (*ro*,%) физической работы до отказа при мощности нагрузки 160 Вт до и после обучения ГВД

Индивидуальная подгруппа	До обучения ГВД	После обучения ГВД
Ваготоники	112,9±15,1	111,8±16,6
Симпатикотоники	141,2±13,3	134,4±12,4

Из данных табл. 1 видно, что до обучения ГВД «физиологическая цена» работы до отказа была выше у симпатикотоников. *После обучения ГВД в обеих группах «физиологическая цена» имела тенденцию к снижению, причем у симпатикотоников это носило более выраженный характер.*

Тот факт, что временная длительность физической работы до отказа (Т-отк) была различной для обеих индивидуально-типологических подгрупп, а после обучения ГВД она еше и менялась (рис. 1), имеет смысл перейти к анализу *удельной «физиологической цены»* (*ro*-уд,%/с): *ro*-уд = *ro* / *T*-отк (рис. 2). Удельная «физиологическая цена» отражает скорость прироста «физиологической цены» в единицу времени, т.е. ее скорость изменения.

Видно, что после обучения ГВД удельная «физиологическая цена» работы до отказа как у ваготоников, так и у симпатикотоников снижается. Так, если до обучения ГВД удельная «физиологическая цена» работы до отказа у симпатикотоников по сравнению с ваготониками была выше, то после обучения ГВД, наоборот, удельная «физиологическая цена» у симпатикотоников по сравнению с ваготониками стала достоверно ниже (*p*<0,05). Полагаем, что это обусловлено «экономизацией» функционирования механизмов кардиореспиратор-

ной системы у симпатикотоников на фоне ГВД. Такого рода «экономизация» благотворно отразилась и на психической сфере симпатикотников, что подтверждается более высоким уровнем их субъективного самочувствия (4,0±0,4 против 3,8±0,5 балла у ваготоников). Таким образом, *при физической работе до отказа физическая работоспособность у симпатикотоников была выше, а вегетативное обеспечение физической работы было более экономичным.*

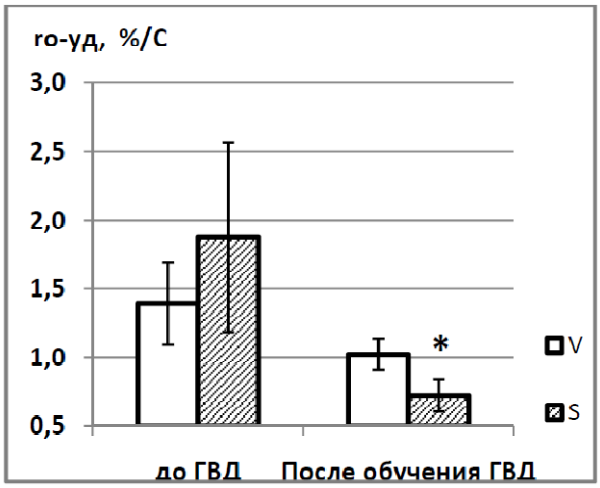


Рис. 2. Удельная «физиологическая цена» (*го*-уд, %/с) у ваготоников (белые столбики) и симпатикотоников (заштрихованные столбики) до и после обучения ГВД. Обозначения: * – *p*<0,05 – достоверность различия показателя для ваготоников и симпатикотоников

При интенсивной физической работе на фоне ГВД в организме человека « включается» целый ряд компенсаторных механизмов саморегуляции, направленных на восстановление нормального кровоснабжения тканей кислородом. К ним относят системы кровообращения и дыхания, систему крови, биохимические процессы. Восстановление после интенсивных нагрузок, наоборот, было направлено на нормализацию функционирования вышеперечисленных физиологических систем и ликвидацию кислородного долга. Для оценки состояния механизмов вегетативной регуляции после интенсивной физической нагрузки использовали спектральный анализ ЭКГ, показатели которого позволяют количественно оценить активность различных уровней регуляции сердечного ритма. Полагаем, что эффективность процесса восстановления вегетативных показателей у ваготоников и симпатикотоников будет различной. С этой целью провели сравнительный анализ показателей кровообращения и дыхания после нагрузки и восстановления (состояние «Фон2») у лиц с различным исходно-преобладающим тонусомдо и после обучения ГВД (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемодинамики и внешнего дыхания после физической нагрузки до отказа и восстановления до и после обучения ГВД

Показатель	До/после обучения ГВД	Ваготоники	Симпатикотоники
%HF,%	до	15,0±3,2	14,3±4,6
	после	9,5±2,3	6,3±1,8
			***p*<0,05**
ЧСС, уд/мин	до	90,8±3,2	106,3±8,2
	после	100,8±3,4	117,5±5,0 *
УОК, мл	до	67,7±4,0	73,2±4,5
	после	65,2±4,6	58,9±0,7
			***p*<0,05**
МОК, л/мин	до	6,1±0,3	7,6±0,6 *
	после	6,6±0,6	6,9±0,2
ЧД, 1/мин	до	17,8±4,1	18,5±1,0
	после	20,5±1,2	19,3±1,4
МОД, л/мин	до	7,8±0,3	9.2±0,4
	после	10,2±0,2	9,4±0,7
		***p*<0,05**	
Sam, баллы	до	4,4±0,2	4,4±0,4
	после	4,5±0,3	4,8±0,3

Из данных табл. 2 видно, что после нагрузки и восстановления (состояние «Фон-2») показатели гемодинамики и внешнего дыхания до и после обучения ГВД оказались различными у симпатикотоников и ваготоников.

У ваготоников, имевших более низкий уровень мотивации (11,8±1,4 балла), физическая работа на фоне ГВД способствовала слабой тенденции к росту временной длительности работы до отказа (*T*-отк, рис. 1) на фоне практически неизменной «физиологической цены» и слабой тенденции к снижению удельной «физиологической цены» (рис. 2). Отсюда следует, что *при физической работе до отказа на фоне ГВД физическая работоспособность ваготоникови вегетативное обеспечение выполняемой ими работы практически не изменились.*

При этом после физической работы и 6-тиминутного восстановления на фоне ГВД у ваготоников отмечалась тенденция к снижению

дыхательного компонента спектрального ритма ЭКГ (*%HF*) с 15,0±3,2 до 9,5±2,3%, что однозначно говорит о повышении у них уровня симпатических влияний на сердце. Усиление симпатических влияний обусловило не только появление тенденции к росту ЧСС, но и слабой тенденции к снижению сердечного выброса (УОК). Разнонаправленность этих показателей позволила сохранить должный уровень МОК. В данной ситуации компенсаторным механизмом поддержания должного уровня кислорода в крови являлась функция дыхания. Так, на фоне роста ЧД с 17,8±4,1 до 20,5±1,21/мин. достоверно повышался МОД с 7,8±0,3 до 10,2±0,2 л/мин (p<0,05). Вероятно, повышение ЧД и МОД после интенсивной физической работы и последующего восстановления может быть обусловлено повышением концентрации молочной кислоты в крови, приводящей к снижению *pH* крови. Отсюда следует, что гиперкапния и ацидоз дополнительно стимулировали дыхательный центр. Субъективное самочувствие при этом практически не изменилось. Полагаем, что ГВД *оказывает слабое влияние на физическую работоспособность ваготоников, а после нагрузки и восстановления показателиих системы кровообращения меняется незначимо, зато на фоне возросшей гиперкапнии и ацидоза у них повышается частота и минутный объем дыхания.*

У симпатикотоников, имевших более высокий уровень мотивации (13,0±0,8 балла), физическая работа на фоне ГВД способствовала достоверному увеличению времени работы до отказа (*T*-отк, p<0,05, рис.1) на фоне слабой тенденции к снижению «физиологической цены» и достоверному снижению удельной «физиологической цены» (p<0,05, рис. 2). Последнее свидетельствует в пользу «экономизации» функционирования кардиореспираторной системы симпатикотоников. Отсюда следует, что *при физической работе до отказа физическая работоспособность у симпатикотоников была выше, а вегетативное обеспечение выполняемой работы было более экономичным.*

Физическая работа на фоне ГВД достоверно повысила уровень симпатических влияний на сердцесимпатикотоников, что отразилось в достоверном снижении у них показателя *%HFc* 14,3±4,6 до 6,3±1,8% (p<0,05). На фоне усиления симпатических влияний отмечалась тенденция к более выраженному росту ЧСС и достоверному снижение исходно высокого УОК с 73,2±4,5 до 58,9±0,7мл (p<0,05). На фоне тахикардии отмечено снижение УОК, обусловленное тем, что сердце было вынуждено чаще выбрасывать кровь в аорту. В результате желудочки сердца не успевали наполняться полностью, что и приводило к снижению УОК. В этой ситуации у симпатикотоников отмечалась тенденция к снижению исходно высокого уровня МОК, и дальнейшее поддержание должного уровня МОК происходило в основном за счет ЧСС. Тот факт, что ЧД и МОД практически не изменились, позволяет предположить, что должный уровень кислорода в крови симпатикотоников все же сохранился. Вероятно, это обусловлено тем, что на фоне ГВД во внешнем и тканевом дыхании произошли биохимические сдвиги, способствующие повышению эффективности использования кислорода [4]. В пользу этого также свидетельствует повышение субъективного самочувствия у симпатикотоников, которое весьма чувствительно к уровню кислорода в крови. Полагаем, что у*силение симпатических влияний на фоне ГВД у симпатикотоников способствует достоверному росту их физической работоспособности и «экономизации» работы кардиореспираторной системы и дыхания.*

Заключение. Показано, что ГВД оказывает слабое влияние на физическую работоспособность ваготоников, а после нагрузки и восстановления показатели их системы кровообращения меняются незначимо, зато на фоне возросшей гиперкапнии и ацидоза у них повышается частота и минутный объем дыхания. Усиление симпатических влияний на фоне ГВД у симпатикотоников способствует достоверному росту их физической работоспособности и «экономизации» работы кардиореспираторной системы и дыхания.

Обобщая результаты, можно заключить, что гиповентиляционное дыхание как стимулятор физической работоспособности человека в большей степени адресовано симпатикотоникам.

Литература

1. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. Физиология дыхания. СПб: Наука, 1994. 680 с.

References

Breslav IS, Isaev GG. Fiziologiya dykhaniya [Physiology of respiration.]. SPb: Nauka; 1994. Russian.

2. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1982. 135 с.

Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov [Dynamics of blood circulation in athletes]. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1982. Russian.

3. Классина С.Я. Физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен в процессе тренировки на велоэргометре // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21, N3. С. 122–125.

Klassina SYa. Fiziologicheskaya model' sotsial'nogo vzaimodeystviya trener-sportsmen v protsesse trenirovki na veloergometre [Physiological model of social interaction coach-sportsman in the process of training on a veloergometer]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):122-5. Russian.

4. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания) / Под общей редакцией К.В. Судакова. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 216 с.

Fudin NA. Gazovyy gomeostazis (proizvol'noe formirovanie novogo stereotipa dykhaniya) [Gas homeostasis (voluntary formation of a new breathing stereotype)]. / Pod obshchey redaktsiey K.V. Sudakova. Tula: «Tul'skiy poligrafist»; 2004. Russian.

5. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Гиповентиляционное дыхание как средство повышения физической работоспособности человека при физической работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2016. N12. С. 55–57.

Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE. Gipoventilyatsionnoe dykhanie kak sredstvo povysheniya fizicheskoy rabotosposobnosti cheloveka pri fizicheskoy rabote do otkaza [Gipoventilatsionnoe respiration as a means of increasing the physical performance of a person in physical work to failure]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2016;12:55-7. Russian.

6. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., СмоленскийА.В. Настоящее и будущее инновационных медико-биологических технологий в спорте (краткий обзор материалов работ медицинского института ТулГу) // Терапевт. 2014. N12. С. 48–50.

Khadartsev AA, Fudin NA, Smolenskiy AV. Nastoyashchee i budushchee innovatsionnykh mediko-biologicheskikh tekhnologiy v sporte (kratkiy obzor materialov rabot meditsinskogo instituta TulGu) [The present and future of innovative medical and biological technologies in sports (a brief review of the materials of the work of the medical institute of TulGu)]. Terapevt. 2014;2:48-50. Russian.

7. Энциклопедия психологических тестов. Личность, мотивация, потребность. М.: ООО «Из-во АСТ», 1997. 300 с.

Entsiklopediya psikhologicheskikh testov. Lichnost', motivatsiya, potrebnost' [Encyclopedia of psychological tests. Personality, motivation, need]. Moscow: OOO «Iz-vo AST»; 1997. Russian.

8. Kérdö I. Einaus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // Actaneurovegetativa. 1966. Bd.29, №2. S. 250–268.

Kérdö I. Einaus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. Actaneurovegetativa. 1966;29(2):250-68.

9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. 1996. Vol.87. P.1043.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation. 1996:87:1043.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 135–144

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 135–144

УДК: 616.894–053.8 DOI: 10.12737/article_59c4a7df093539.37984914

К ВОПРОСУ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ОТДЕЛЬНЫХ ОБЛАСТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПАРКИНСОНА, АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПИКА

К.М. КОЗЫРЕВ, А.А. ГАБУЕВА, Д. Б.-А. ИЖИЕВА, А.М. ДЖИКАЕВА

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 дается оценка особенностям структурно-функциональной организации головного мозга при болезнях паркинсона, альцгеймера и пика, на основе данных применения методов компьютерной микроскопии (гистометрии, цитометрии, кариометрии, плоидометрии), что позволило объективизировать гистологическую дифференциальную диагностику изученных заболеваний и выявлению их ранних клинических проявлений. обсуждаются спорные и нерешенные фундаментальные вопросы, касающиеся патоморфологии отдельных функционально доминантных областей головного мозга при болезнях альцгеймера, паркинсона и пика с точки зрения их структурной организации.

На основе данных сравнительной плоидометрии и определения количественного содержания в нервных клетках нуклеиновых кислот, выявлены некоторые структурно-функциональные дифференциально-диагностические критерии данных фундаментальных нейродегенеративных заболеваний, имеющих большое значение для клиники по мониторингу больных.

Объектом исследования послужил секционный материал коры больших полушарий и подкорковых образований головного мозга, взятого с коротким постмортальным интервалом без клинических проявлений другой церебральной патологии. Исследования проводились с применением морфометрических методов, позволяющих, помимо подсчета количества нервных клеток, размера ядер и других структурных характеристик, оценивать их функциональное состояние.

Важным представлялось определение содержания нуклеиновых кислот в нервных клетках различных областей коры мозга больных изучаемой патологией. Для этой цели впервые применен метод плоидометрии, как элемент доказательной медицины, суть которого состоит в обосновании возможности определения изменения количественного содержания *ДНК* в ядрах нервных клеток за счет микротелефотометрического измерения оптической плотности тканевых структур. Количество *ДНК* рассчитывали компьютером в единицах плоидности относительно оптической плотности клеточных ядер малых лимфоцитов.

Результаты исследования положены в основу математических моделей болезней Паркинсона, Альцгеймера и Пика, что способствовало получению новых знаний относительно некоторых ключевых патогенетических их звеньев. Подчеркивается, что жесткая корреляция психических процессов и дементных состояний с возрастом выступает в роли одного из ключевых патогенетических факторов, влияющего на качество жизни человека.

Ключевые слова: болезни Паркинсона, Альцгеймера и Пика, мутации, патоморфология.

TO THE QUESTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL EVALUATION OF THE INDIVIDUAL AREAS OF THE BRAIN AT THE PARKINSON, ALZHEIMER AND PEAK DISEASES

K.M. KOZYREV, A.A. GABUEVA., D.B.- A. IJIEVA., A.M. GIKAEVA

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 work assesses the characteristics of structural-functional organization of the brain at the Parkinson, Alzheimer and Peak diseases based on methods of computer microscopy (histometry, cytometry, karyometry, ploidometry) that allow to objectify the histological differential diagnosis of the studied diseas-

es and to identify early clinical manifestations. In this research the authors discuss controversial and unresolved fundamental questions concerning the pathomorphology separate functionally dominant areas of the brain at the Parkinson, Alzheimer and Peak diseases in terms of their structural organization.

Based on the data of comparative ploidometry and determinig of the quantitative content of nucleic acids in the nerve cells, it was identified some structural-functional differential-diagnostic criteria of these fundamental neurodegenerative diseases that are of great importance for clinic monitoring of patients.

The object of the study served sectional material of the cerebral cortex and subcortical structures of the brain, taken with a short postmortem interval without clinical manifestations of other cerebral pathology. The study was conducted using morphometric methods, in addition to counting the number of nerve cells, to determine the size of nuclei and other structural characteristics, to assess their functional status.

It was important to determine the content of nucleic acids in the nerve cells of various regions of the cerebral cortex of patients with the studied pathology. For this purpose, for the first time, a method of ploidometry as an element of evidence-based medicine was used. It consists in the feasibility of determining the quantitative changes of *DNA* content in the nuclei of nerve cells due to micro-eletromechanical measuring of the optical density of the tissue structures. The amount of *DNA* was calculated by the computer in units of ploidy relative to the optical density of cell nuclei of small lymphocytes.

The results of the study form the basis of mathematical models of the Parkinson, Alzheimer and Peak diseases. It contributes to obtaining new knowledge regarding some pathogenetic key units. It is emphasized that the strict correlation of mental processes and dementia acts with age as one of the pathogenetic key factors influencing the quality of human life.

Key words: the Parkinson, Alzheimer and Peak diseases, mutation, pathomorphology.

При изучении болезней Паркинсона, Альцгеймера и Пика, крайне важным представляется решение дифференциально-диагностических задач, в числе которых большое значение приобретают современные методы исследования, основанные на требованиях доказательной патологической анатомии [1,2]. В этом контексте морфометрические и плоидометрические данные позволяют существенно улучшить качество диагностики нейродегенеративной патологии.

Болезнь Паркинсона относится к категории негенетических расстройств, однако около 16% людей имеют с этим заболеванием родственника первой степени. Во всяком случае, более 5% больных страдают формами данного заболевания выявляющиеся в ходе мутации одного или нескольких специфических генов, которые, как было позже установлено, и являются одним из ключевых патогенетических звеньев болезни Паркинсона. Установлено, что эти гены кодируют альфа-синуклеин *(SNCA)*, паркин *(PRKN)*, ген, обогащенный лейциновыми повторами киназы 2 *(LRRK2* или дардарин), *PTEN*-индуцированную киназу 1 *(PINK1)*, *DJ-1* и *ATP13A2* [10]. В подавляющем большинстве случаев, у людей с этими мутациями диагностируется болезнь Паркинсона, однако при этой патологии наиболее изученными все же являются гены *SNCA* и *LRRK2* [11-13]. Как выяснилось, мутации в генах *SNCA, LRRK2* и глюкоцереброзидазы *(GBA)*, являются факторами риска для спорадической формы болезни Паркинсона, а мутации *GBA*, вызывают заболевание Гоше [17-19].

Результаты научных сведений, ассоциированных с изучением всего генома в спорадических случаях оказались наиболее эффективными. Было выявлено, что ген *SNCA* играет важную роль при болезни Паркинсона, так как белок альфа-синуклеин представляет собой матричный компонент телец Леви. С одной стороны, в различных группах с семейной болезнью Паркинсона, при котором изменяется только один нуклеотид, были отмечены редкие миссенс-мутации гена, а также дублирование и триплирование локуса, содержащего данный ген. С другой стороны, увеличение локуса *SNCA* составляет около 2% семейных случаев [17]. При болезни Паркинсона ген *LRRK2 (PARK8)* кодирует белок, называемый дардарином, название которого происходит от баскского слова тремор, так как этот ген впервые выявлен в Испании.

Наиболее распространенную причину семейной или спорадической болезни Паркинсона представляют собой мутации гена *LRRK2,* что приблизительно составляет около 4-5% людей семейных, и 3,5% спорадических случаев процесса. Тем не менее, существует еще мно-

жество мутаций, связанных с *LRRK2,* однако только для небольшого их числа установлены неоспоримые доказательства причинно-следственной патогенетической связи с болезнью Паркинсона [20-22].

При болезни Паркинсона наибольшим изменениям подвергаются базальные ганглии, иннервируемые дофаминергической системой. Ключевым патоморфологическим проявлением болезни Паркинсона являются нейродегенеративные изменения и гибель до 2/3 нервных клеток передней части *pars compacta* черной субстанции [13]. Визуально на срезах вещества головного мозга в участках гибели нервных клеток, преимущественно в черной субстанции и голубом пятне, отмечается снижение или полное исчезновение характерной нейромеланиновой пигментации. Микроскопически в сохранившихся нервных клетках черной субстанции и некоторых других областей головного мозга выявлено существенное снижение количества нейронов и телец Леви, которые являются ключевым патогенетическим маркером болезни Паркинсона. Потеря нейронов сопровождается гибелью звездчатых астроцитов и активацией клеток Ортега (мобильных микроглиоцитов).

Обычно клиника болезни Паркинсона проявляется при снижении активности клеток, секретирующих дофамин, что вызвано их альтерацией и гибелью в области pars compacta черной субстанции с нарушением при этом путей связи областей головного мозга с базальными ганглиями. Различают пять основных путей связи областей головного мозга с базальными ганглиями, к которым относятся окуломоторные, моторные, ассоциативные, лимбические и орбитофронтальные участки, координирующие главные области проекции каждой схемы. Все эти участки поражаются при болезни Паркинсона, что объясняет множественные симптомоатические проявления заболевания и в первую очередь движение, внимание и обучение.

Наиболее интенсивно был изучен моторный участок, который обычно оказывает тормозящее воздействие на широкий спектр двигательных систем, предотвращая их активность в ненужное время. Когда принимается решение совершить конкретное действие, ингибирование снижается в отношении конкретной двигательной системы, способствуя его активации. Дофамин оказывает влияние облегчить высвобождение ингибирования, поэтому высокие уровни функции дофамина, как правило, способствуют двигательной активности, в то время как низкие уровни активности дофамина (как это происходит при болезни Паркинсона) требуют больших усилий для совершения какого-либо движения. Таким образом, чистый эффект истощения дофамина заключается в способствовании гипокинезии, а также общем снижении двигательной отдачи.

В литературе существует несколько гипотез, пытающихся объяснить патогенез гибели нервных клеток при болезни Паркинсона. В частности, предлагается один из возможных механизмов, связанный с патологическим накоплением белка альфа-синуклеина, который связываясь с убиквитином в поврежденных клетках, образует нерастворимый внутринейрональный белок, избыточное накапление которого сопровождается образованием телец Леви. Тельца Леви изначально проявляются в продолговатом мозге, обонятельной луковице и покрышке моста, причем на данном этапе заболевание протекает клинически бессимптомно. Однако по мере прогрессирования болезни, они обнаруживаются в черной субстанции, областях среднего мозга и базальных отделах переднего мозга, а на последней стадии – в неокортексе.

При болезни Паркинсона эти анатомические образования головного мозга являются главными объектами нейродегенеративных изменений. При лобно-височных дементных состояниях тельца Леви в больших количествах обнаруживаются в корковых зонах. Амилоидоз кортикальных сосудов, нейрофибриллярные клубки и старческие бляшки, характерные для болезни Альцгеймера встречаются редко, однако при проявлении деменции их количество начинает нарастать.

Другие механизмы нейродегенеративных процессов при болезни Паркинсона связывают с пониженной митохондриальной активностью, лизосомальной, протеосомальной и системной дисфункцией. При болезни Паркинсона происходит накопление железа в черной субстанции, которое во всех случаях, отмечается в сочетании с белковыми инклюзиями, что, вероятнее всего, может быть связано с окислительным стрессом, агрегацией белка и гибелью нейронов, но эти механизмы являются дискуссионными.

Избыточное накопление дофамина отме-

чают преимущественно в мезэнцефально-корковой, мезэнцефально-лимбической и нигростриарной системах. установлено, что при увеличении числа рецепторов и содержания дофамина в указанных анатомо-физиологических системах, ведет к развитию аффективных и психотических расстройств, в частности нарушения в нигростриарной системе способствует развитию паркинсонизма, причисляемого по *мкб*-10 к группе нейродегенеративных заболеваний.

Гистоструктурные изменения коры мозга при болезни паркинсона выражаются в пикнозе, или реже – дистрофии нейронов, избыточном накоплении в них липофусцина, перинейрональном отеке, наличии очагов разрежения, нарушении межнейрональных связей. указанные изменения выявляются в большей степени в поверхностных слоях коры с элементами демиелинизации аксонов и дендритов, набухании и деформации миелина в виде колбовидных утолщений и вздутий по ходу нервного волокна. Отмечаются признаки сниженной реактивности микроглии, однако при этом дегенеративные изменения цитоархитектоники коры полушарий большого мозга отсутствуют.

Данные компьютерно-морфометрического и иммуногистохимического изучения связей дофаминэргической системы мозга, взятого с коротким постмортальным интервалом при болезни паркинсона, показало увеличение плотности синапсов на шипиках и стволах дендритов в *v* и *vi* слоях префронтальной коры, где наиболее высокие показатели плотности синаптических контактов у больных репродуктивного возраста с преобладанием негативных расстройств. Избыточность синаптических контактов связана с генетическими нарушениями мозга и является важным патогенетическим фактором предрасположенности к болезни паркинсона.

Болезнь Альцгеймера [диагноз устанавливался в соответствии с критериями *NINCDS-ADRDA*, а также критериями *«ДАТ»* по классификации *DSM-IV (American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington American Psychiatry Association*, 1994*)* и *МКБ*-10*]* по заключению экспертов *ВОЗ* признана наиболее частой причиной слабоумия, развивающегося в пожилом и старческом возрасте. В последнее десятилетие болезни Паркинсона, Альцгеймера и Пика наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями относят к числу главных медико-социальных проблем, что обусловлено, с одной стороны, ростом численности старших возрастных групп населения, а с другой – особой тяжестью медико-социальных последствий заболевания [7,8].

Изучение этиопатогенетических основ болезни болезней Паркинсона, Альцгеймера и Пика ознаменовалось рядом серьезных достижений. В частности, были идентифицированы гены, ответственные за развитие так называемых семейных форм заболевания (ген предшественника амилоида и пресенилины 1 и 2), а также генетический фактор риска как ранних, так и поздних форм болезни Альцгеймера (ε4 изоморфный вариант гена аполипопротеина). Представлены доказательства генетической природы значительной части семейных случаев болезни Альцгеймера, однако роль генетических факторов в возникновении спорадических форм болезни, составляющих большинство (более 80%) случаев болезни Альцгеймера, остается неизвестной [14-16].

В последнее время пристальное внимание уделяется холинергической гипотезе патогенеза болезни Альцгеймера, основанная на холинергическом дефиците, поскольку в развитии когнитивных нарушений и тотального слабоумия (основного клинического проявления болезни Альцгеймера) важную роль играет дефицит центрального ацетилхолина. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков – основных морфологических признаков болезни Альцгеймера.

Последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит центральных холинергических систем может способствовать отложению в веществе головного мозга патологического белка бета-амилоида, обладающего нейротоксическими свойствами, избыточное количество которого обнаруживают в головном мозге у больных болезнью Альцгеймера [3-6].

Таким образом, сложность патогенеза, многообразие висцеральных проявлений, трудность диагностики, малая эффективность терапии, большая смертность, свидетельствуют об актуальности проблем болезней Паркинсона, Альцгеймера и Пика и необходимости мно-

гопрофильного их изучения. Актуальность заключается также в социально-экономической значимости указанных заболеваний и успехи в их диагностике, профилактике и лечении будут способствовать увеличению продолжительности жизни и повышению уровня здоровья населения.

Целью исследования представлялась морфометрическая оценка структурно-функциональных изменений нервных клеток (количества клеток, объема ядер, ядерно-цитоплазматических соотношений, содержания нуклеиновых кислот) различных областей коры мозга при болезни Паркинсона, Альцгеймера и Пика со сравнительным сопоставлением результатов исследования.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужил секционный материал головного мозга 44 трупов [19 мужчин (*м*), 25 женщин (*ж*)] в возрастном диапозоне 46–75 лет, взятого с коротким постмортальным интервалом при болезни Паркинсона, Альцгеймера и Пика без клинических проявлений другой церебральной патологии. Секционный материал при болезни Паркинсона составил 18 случаев (8 м, 10ж) при болезни Альцгеймера – 16 случаев (6 м, 10 ж), при болезни Пика – 10 случаев (5м, 5ж). В качестве контроля изучен судебно-медицинский секционный материал психически здоровых лиц аналогичного возраста 12 случаев (7 м, 5 ж).

Секционный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине и смеси Рамон – и – Кахаля. Морфологическому исследованию подверглась черная субстанция, средний мозг и базальные отделы переднего мозга, неокортекс, кора лобной, прецентральной, постцентральной, теменной, затылочной, височной областей головного мозга. Исследовались аммонов рог вместе с субикулюм, островок с оградой, скорлупой и бледным шаром, зрительный бугор, гипоталамус, ножки мозга, средний и продолговатый мозг на уровне нижних олив, кора мозжечка вместе с зубчатым ядром, боковой желудочек с сосудистым сплетением. Наряду с изучением коры и подкорковых образований головного мозга и его мягкой мозговой оболочки, гистоструктурному исследованию подверглись также сердце, аорта, легкие, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, надпочечники, прямая кишка. Исследовались срезы, толщиной 5-8 мкм.

Для решения поставленных задач применен ряд морфологических методов исследования: окраска гематоксилином и эозином; методы Ван-Гизона и Маллори, направленные на выявление склеротических изменений; для окраски нейрофибрилл применены традиционный метод Бильшовского и его модификация, предложенная Белецким; исследование миелиновых оболочек нервных волокон производилось по Шпильмейеру; состояние системы микроциркуляции и капиллярное кровенаполнение изучались по Бочерикову; по Браше идентифицировали *РНК;* окраска на липиды осуществлялась по Лизону. Амилоид (морфологический субстрат болезни Альцгеймера и деменций альцгеймеровского типа) окрашивали конго красным, дающим оранжево-желтую люминесценцию в ультрафиолетовых лучах и это свойство селективного красителя использовалось для выявления даже самых незначительных отложений амилоида. Срезы, окрашенные по Фельгену, а также крезиловым фиолетовым и метиленовым синим по Нисслю, изучались при помощи сетки Автандилова Г.Г. (1980) для получения следующих параметров:

а) определение числа ядер по формуле $N_{ист.}=N_h/h+D$, где N – число видимых ядер; h – толщина среза; D – диаметр ядра;

б) определение объема ядер по формуле $V=4/3\pi r^3=\pi D^3/6=0,523\ D^3$, где V – объем; R – радиус; D – диаметр ядра;

в) определение ядерно-цитоплазматического соотношения с помощью точечного теста.

Исследования проводились с применением морфометрических методов, позволяющих, помимо подсчета количества клеток, размера ядер и других структурных характеристик, оценивать функциональное состояние нервных клеток. Важным представлялось определение содержания нуклеиновых кислот в нервных клетках различных областей коры мозга больных болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера и болезнью Пика. Для этой цели впервые применен метод плоидометрии, являющийся элементом доказательной медицины [1]. Суть метода заключается в обосновании возможности определения изменения количественного содержания *ДНК* в ядрах нервных клеток за счет микротелефотометрического измерения оптической плотности структур. Количество ДНК рассчитывается компьютером в единицах

плоидности относительно оптической плотности клеточных ядер малых лимфоцитов.

Окрашенные срезы, дополнительно исследовались при помощи программно-аппаратного комплекса обработки и анализа биомедицинских изображений «Имаджер-ЦГ», состоящего из микроскопа *«Axiostar»* фирмы *Karl Zeiss,* видеокамеры *«Panasonic WV-CL920»* соединенным с микроскопом, устройства оцифровки изображения *«Flash Point»* фирмы *«Integral technologes inc.»* с пакетом программного обеспечения и драйверами, соответствующими среде операционной системы *Microsoft «Windows 95-98»,* компьютера на базе процессора *Cyrix-2* с тактовой частотой процессора 300 МГц с операционной системой *«Windows 98»* и инсталлированным программным обеспечением «Автан–Сан» версия 2000, серийный №-7.

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. Макроскопически при болезни Паркинсона отмечается незначительная возрастная атрофия извилин мозга, умеренная внутренняя гидроцефалия, снижение средней массы мозга до 1230 г,, однако цифровые значения массы мозга при болезни Паркинсона в одних и тех же возрастных группах больных, в отличие от болезни Альцгеймера (1180 г) и болезни Пика (980 г), ниже, чем 1230 г не опускаются. Микроскопически в коре лобной области в одном поле зрения, количество сохранных нейронов наблюдается 45-50, при болезни Альцгеймера – 18-20, при болезни Пика – 14-16 [8].

При всех указанных нейродегенеративных заболеваниях в цитоплазме нервных клеток обнаруживались конгофильные включения в том или ином количественном их выражении. При болезни Паркинсона конгофильные включения в сохранных нейронах выявлялись в 1/3 секционных случаев, при болезни Альцгеймера – во всех случаях, при болезни Пика в 2/3 случаев.

Макроскопические изменения костей черепа и рельефа мозга при болезни альцгеймера по глубине и характеру проявлений несколько отличаются от болезни паркинсона и болезни пика. Эти изменения в основном сводятся к утолщению костей черепа и усиленному разрастанию пахионовых грануляций с признаками рассасывания теменных костей преимущественно по линии стреловидного шва. Важными признаками болезни альцгеймера являются также очаговая симметричная атрофия коры лобного и затылочного полюсов, теменных и височных долей в сочетании с помутнением оболочек мозга, плотно сращенных с костями свода черепа, уплощение и атрофия извилин, расширение и углубление борозд мозга «зияющие борозды». Указанные изменения в большей степени обнаруживались в секционных случаях женского пола (1: 4).

Гистоструктурные изменения головного мозга**,** подтверждающие диагноз болезни Альцгеймера, в основном выявлялись в наружных слоях коры и гиппокампе, который играет важную роль в процессах формирования памяти. При микроскопическом исследовании этих областей мозга на фоне прогрессирующей атрофии нервных клеток обнаруживались нейрофибриллярные сплетения альцгеймеровского типа и сенильные бляшки, представленные дегенеративно-измененными нейронами, фрагментами аксонов и дендритов, содержащими конгофильные фибриллярные белки амилоида, расположенных чаще всего в перикарионе и аксональных отростках патологически измененных нейронов. Морфологически во всех случаях болезни Альцгеймера выявлялась характерная классическая триада: сенильные бляшки, альцгеймеровские нейрофибриллярные сплетения и амилоидоз кортикальных сосудов мозга [6-8].

Микроскопическое исследования выявило преимущественно в коре лобных и височных долей мозга до 40 старческих бляшек в одном поле зрения и множество альцгеймеровских нейрофибриллярных сплетений, нередко рассеянных вокруг погибших нервных клеток. При окраске срезов по Нисслю, выявлялись участки значительного опустошения пирамидных клеток коры лобных, височных и затылочных долей мозга, разной степени выраженности с

признаками очаговой нейронофагии микроглиоцитами Гортега.

В результате плоидометрического исследования в больших пирамидных клетках контрольной группы обнаруживались тетраплоидные ядра, показатель плоидности которых составил 2,8±0,06 – 3,1±0, 08 $P<0,05$. В отличие от контрольной группы, при болезни Паркинсона показатели плоидности были смещены в сторону снижения и составили 1,9±0,12 – 2,9±0,05 $P<0,05$. При болезни Альцгеймера в сохранных нервных клетках отмечено резкое уменьшение значений плоидности (1,3±0,07–1,5±0,22 $P<0,05$). В дегенеративно измененных нервных клетках, а также клетках с альцгеймеровскими изменениями нейрофибрилл, плоидометрия не представлялась возможной ввиду выраженной их деструкции. При болезни Пика величины плоидности клеток составили 1,5±0,16 – 1,9±0,09.

Контрольные величины выразились в цифровых значениях 2,8±0,06 – 3,1±0, 08 $P<0,05$.

В атрофичных пирамидных клетках и микроглиоцитах гортега наблюдалась люминесценция амилоидположительных структур и выраженная золотистая аутофлуоресценция липофусцина, расположенных в зоне сенильных бляшек. цереброваскулярный амилоидоз проявлялся в виде яркой люминесценции стенок кортикальных сосудов.

Болезни Паркинсона, Альцгеймера и Пика морфологически характеризуются относительно схожими патоморфологическими признаками, различными лишь в своем количественном выражении. Это – наличие в ткани мозга амилоидных бляшек различной степени зрелости, образование в дегенеративно измененных пирамидных клетках альцгеймеровских нейрофибриллярных сплетений, являющихся маркером усиления темпа атрофических процессов в ткани мозга, и цереброваскулярный амилоидоз.

Ранние стадии пресенильной деменции характеризуются появлением в ткани мозга сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений альцгеймеровского типа. В поздних стадиях начинают превалировать распространенные равномерные атрофические изменения всей коры полушарий большого мозга с преимущественным поражением височных долей, неокортекса и гиппокампа, в которых нейродегенеративные процессы проявляются особенно ярко. Подтверждением служат иммуногистохимические исследования с применением специфических антител, которые позволяют выявить аномально- фосфорилированные τ-белки преимущественно в височных долях неокортекса, являющиеся характерными маркерами деменций альгеймеровского типа. Показана зависимость между степенью развития церебрального амилоидоза и прогрессированием болезни паркинсона, альцгеймера и пика. установлено, что при болезни альцгеймера амилоидоз мозга выражен значительно сильнее, чем при других деменциях, в связи с чем, он является наиболее частой причиной глубокого слабоумия.

Полученные данные позволили выявить достоверное различие показателей плоидности нервных клеток при болезнях Паркинсона, Альцгеймера и Пика, имеющее важное дифференциально-диагностическое значение. При болезни Пика в отличие от других нейродегенеративных болезней наблюдается исключительно глубокое, нередко асимметричное поражение целых долей мозга, доходящее до полного их разрушения. Этот феномен является подтверждением того, что в основе заболевания лежит совершенно особый патоморфологический процесс, который выражается в глубокой атрофии клеток коры до почти полного их исчезновения с различной локализацией в зависимости от распространения процесса.

Теменные доли при болезни Пика атрофируются в меньшей степени, чем височные, поэтому симптоматика, которая может быть отнесена к теменной доле, всегда выступает недостаточно четко.

Существуют редкие формы болезни Пика (передний и задний варианты), характеризующиеся глубокой атрофией теменных областей головного мозга с уплощением и сморщиванием извилин, что нередко вызывает путаницу в клинической картине болезни Альцгеймера и болезни Пика. Поэтому при дифференциальной диагностике следует руководствоваться значительной неравномерной распространенностью атрофии при болезни Пика, т.е. вовлечением в процесс всей теменной доли. Поражения ядер зрительного бугра при болезни Альцгеймера выражены ярче, чем при болезни Пика.

При болезни Пика, вовлечение в атрофический процесс чечевичного ядра и хвостатого тела, нередко сопровождается возникновением симптомов экстрапирамидного характера. При

этом хвостатое тело принимает форму узкой пластинки с разрастанием глии, сопровождающееся возникновением экстрапирамидного синдрома амиостатического характера.

В исходных состояниях болезни Пика можно отметить более частое, чем при болезни Альцгеймера, наступление паркинсоновского синдрома (поражение паллидума) и лучшую сохранность функций теменной и височной долей. Следует отметить, что большая часть страдающих болезнью Пика имеет пикническую конституцию, в связи с чем, кахексия в последний период болезни может не наступать.

Для болезни Пика характерна изначальная и преимущественная атрофия клеток верхних трех слоев коры полушарий большого мозга, которая позднее распространяется на все слои коры. Отмечается характерное «вспучивание» клеток в более сохранившейся коре и в стволовой части мозга, неравномерно захватывающее нейроплазму и образующее в ней аргентофильные шары. Наблюдается прогрессирующее демиелинизация нервных волокон коры, значительное расширение периваскулярных пространств с образованием многочисленных мелкокистозных щелей и полостей, отложение фибриллярных белков амилоида и липидогенного пигмента липофусцина. В стенках микроциркуляторного сосудистого модуля определяется слабо люминесцирующее амилоидное вещество.

Прогредиентные деструктивные изменения в миелинобразующем аппарате мозга проявляются сморщиванием и атрофией швановских клеток, нарушением архитектоники мембран миелина. Выявляется своеобразная реакция миелина в виде шарообразных и веретенообразных вздутий с набуханием и разволокнением осевых цилиндров, фрагментацией и распадом их, что позволило высказать мнение о том, что болезнь Пика может быть связана с первичным повреждением миелина.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.

2. Автандилов Г.Г. Диагностическая медицинская плоидометрия. М.: Медицина, 2006. 192 с.

3. Закс Т.В., Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М. Патогистологическая характеристика экспериментального амилоидоза у золотистых сирийских хомяков. Влияние мелаксена // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 151–154.

4. Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Морфобиохимические особенности β-амилоидозов мозга у долгожителей // Вестник РАМН. 2002. № 7. С. 3–9.

5. Козырев К.М., Тутаева З.Р. Патогенез и клинико-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 3-4. С. 120–124.

6. Козырев К.М., Салбиев К.Д., Березов Т.Т. Морфобиохимические аспекты старческого амилоидоза (Монография). Владикавказ: Изд-во “ПРОЕКТ-ПРЕСС”, 2006. 232 с.

7. Козырев К.М., Березов Т.Т., Закс Т.В. Струк-

References

Avtandilov GG. Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.

Avtandilov GG. Diagnosticheskaya meditsinskaya ploidometriya [Diagnostic medical ploidiometry]. Moscow: Meditsina; 2006. Russian.

Zaks TV, Brin VB, Belikova AT, Kozyrev KM. Patogistologicheskaya kharakteristika eksperimental'nogo amiloidoza u zolotistykh siriyskikh khomyakov. Vliyanie melaksena [Pathohistological characteristics of experimental amyloidosis in golden Syrian hamsters. Effect of melaxen]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(3):151-4. 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]. Vestnik RAMN. 2002;7:3-9. Russian.

Kozyrev KM, Tutaeva ZR. Patogenez i kliniko-morfologicheskie osobennosti neyrodegenerativnykh zabolevaniy u dolgozhiteley razlichnykh klimaticheskikh rayonov Severnogo Kavkaza [Pathogenesis and clinical and morphological features of neurodegenerative diseases in long-livers of various climatic regions of the North Caucasus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;3-4:120-4. Russian.

Kozyrev KM, Salbiev KD, Berezov TT. Morfobiokhimicheskie aspekty starcheskogo amiloidoza (Monografiya) [Morphobiochemical aspects of senile amyloidosis (Monograph)]. Vladikavkaz: Izd-vo “PROEKT-PRESS”; 2006. Russian.

Kozyrev KM, Berezov TT, Zaks TV. Strukturno-

турно-функциональная характеристика некоторых областей головного мозга при шизофрении, болезни Альцгеймера и дементных состояний сосудистого генеза // Владикавказский медико-биологический вестник. 2009-2010. Т.IX. С. 92–97.

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. Кудинов А.Р., Кудинова Н.В., Кезля Е.В., Козырев К.М., Медведев А.Е., Березов Т.Т. Компенсанторные механизмы обеспечения нейропластичности ткани мозга при альцгеймеровской нейродегенерации. Роль изменения биохимических свойств белка амилоид-бета // Биомедицинская химия. 2012. Т. 58, № 4. С. 385–399.

10. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. МЕДпресс-информ, 2014. 384 с.

11. Casey G.Parkinson's disease: a long and difficult journey // Nurs N Z. 2013. Vol. 9 (7). P. 20–24. PMID 24195263.

12. Dimond P.F. No New Parkinson Disease Drug Expected Anytime Soon. GEN news highlights. GEN-Genetic Engineering & Biotechnology News, 2010

13. Emanuel W. «Davis Phinney foundation launches exercise-focused tools to help people live well with Parkinson's (PDF) (Press release). Davis Phinney foundation. Retrieved 2 April 2011.

14. Kezlya E., Kozirev K., Koudinova N., Berezov T., Koudinov A.R. Alzheimer´s amyloid beta peptide of amyloid plaques contributes to synaptic plasticity changes in aged APP transgenic mice. Neuroscience, 2010, Control/Tracking Number: 2010-S-5901-SfN.Activity:Scientific Abstrakt. Current Date/Time: 5/12/2010 5:23:11 PM.

15. Kezlya E., Kozirev K., Koudinova N., Koudinov A.R., Berezov T. Plaque beta amyloid contributes to synaptic disfunction in aged mice overexpressing non-mutated human. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, EFNS 2010. Zeneva, Abstract: A-256-0005-02012.

16. 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. PP. 1–10.

17. Lees A.J. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th

funktsional'naya kharakteristika nekotorykh oblastey golovnogo mozga pri shizofrenii, bolezni Al'tsgeymera i dementnykh sostoyaniy sosudistogo geneza [Structural and functional characteristics of some areas of the brain in schizophrenia, Alzheimer's disease and dementia of vascular genesis]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2009-2010;IX:92-7. 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.

Кудинов АР, Кудинова НВ, Кезля ЕВ, Козырев КМ, Медведев АЕ, Березов ТТ. Компенсанторные механизмы обеспечения нейропластичности ткани мозга при альцгеймеровской нейродегенерации [Compensatory mechanisms for ensuring neuroplasticity of brain tissue in Alzheimer's neurodegeneration]. Роль изменения биохимических свойств белка амилоид-бета. Биомедицинская химия. 2012;58(4):385-99.

Levin OS, Fedorova NV. Bolezn' Parkinsona [Parkinson's disease]. MEDpress-inform; 2014. Russian.

Casey G. Parkinson's disease: a long and difficult journey. Nurs N Z. 2013;19(7):20-4. PMID 24195263.

Dimond PF. No New Parkinson Disease Drug Expected Anytime Soon. GEN news highlights. GEN-Genetic Engineering & Biotechnology News; 2010.

Emanuel W. Davis Phinney foundation launches exercise-focused tools to help people live well with Parkinson's (PDF) (Press release). Davis Phinney foundation. Retrieved 2 April 2011.

Kezlya E, Kozirev K, Koudinova N, Berezov T, Koudinov AR. Alzheimer´s amyloid beta peptide of amyloid plaques contributes to synaptic plasticity changes in aged APP transgenic mice. Neuroscience, 2010, Control/Tracking Number: 2010-S-5901-SfN.Activity:Scientific Abstrakt. Current Date/Time: 5/12/2010 5:23:11 PM.

Kezlya E, Kozirev K, Koudinova N, Koudinov AR, Berezov T. Plaque beta amyloid contributes to synaptic disfunction in aged mice overexpressing non-mutated human. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, EFNS 2010. Zeneva, Abstract: A-256-0005-02012.

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.

Lees AJ. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th

birthday // Mov. Disord. 2007. 22 (Suppl 17). P. 327–334. DOI: 10.1002/mds.21684. PMID 18175393.

birthday. Mov. Disord. 2007;22 (Suppl 17):327-34. DOI: 10.1002/mds.21684. PMID 18175393.

18. Lewitt P.A., Rezai A.R., Leehey M.A. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial // Lancet Neurol. 2011. Vol. 10 (4). P. 309–319. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70039-4. PMID 21419704.

Lewitt PA, Rezai AR, Leehey MA. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. Lancet Neurol. 2011;10(4):309-19. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70039-4. PMID 21419704.

19. Lee M.S., Shin B.C., Kong J.C., Ernst E; Shin; Kong; Ernst. Effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: a systematic review // Mov. Disord. 2008. Vol. 23 (11). P. 1505–1515. DOI: 10.1002/mds.21993. PMID 18618661.

Lee MS, Shin BC, Kong JC, Ernst E; Shin; Kong; Ernst. Effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: a systematic review . Mov. Disord. 2008;23(11):1505-15. DOI: 10.1002/mds.21993. PMID 18618661.

20. Nuytemans K., Theuns J., Cruts M., Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // Human Mutation. 2010. Vol. 31 (7). P. 763–780. DOI: 10.1002/humu.21277. PMC 3056147. PMID 20506312.

Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. Human Mutation. 2010;31(7):763-80. DOI: 10.1002/humu.21277. PMC 3056147. PMID 20506312.

21. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Goetz C.G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle // Nat. Med. 2010. Vol. 16 (6). P. 653–661. DOI: 10.1038/nm.2165. PMID 20495568.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. Nat. Med. 2010;16(6):653-61. DOI: 10.1038/nm.2165. PMID 20495568.

22. Shulman J.M., De Jager P.L., Feany M.B. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis // Annual review of pathology 2010. Vol. 6. P. 193–222. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130242. PMID 21034221.

Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. Annual review of pathology 2010;6:193-222. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130242. PMID 21034221.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 145–150

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 145–150

УДК: 619-089:616.712-001.8-009.12

ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНАЯ АДГЕЗИЯ КАК ФАКТОР СТАБИЛИЗАЦИИ ПРИ ТРАВМАХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

А.В. КАЛАШНИКОВ[*], Д.Ш. САЛИМОВ[**], А.А. ВОРОБЬЁВ[***]

[*]*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, пр. Калинина 11, г. Пятигорск, Ставропольский край, 357532, Россия*
[**]*ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Б. Оленья ул., владение 8 А, Москва, 107076, Россия*
[***]*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Рахмановский пер., д.3/25, стр.1,2,3,4, г. Москва,* 127994*, Россия*

Аннотация. При травмах грудной клетки необходима стабилизация реберного каркаса для предотвращения рецидива пневмоторакса. Проведено продольное исследование (проспективное и ретроспективное), нами были выделены и изучены плевральные спайки, полученные при аутопсии 49 трупов. При проведении ретроспективного анализа историй болезни все пациенты, с обнаруженными плевральными сращениями были разделены на две группы: 26 больных с предшествующей травмой грудной клетки (*n*=26), с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы (*n*=23). Установлено, что абсолютное большинство пациентов не предъявляли жалоб со стороны органов дыхания, и наличие плевральных сращений было случайной находкой при аутопсии. Морфологические проявления спаечного процесса плевральной полости принципиально не отличаются от спаек брюшной полости, следовательно, независимо от локализации, спайкообразование носит компенсаторный и приспособительный характер. Клинические проявления внутриплевральных и внутрибрюшных сращений – различны, что связано с расположением, местами прикрепления спаек. Установлено, что индуцирование адгезиогенеза не приведет к развитию тотального заращения плевральной полости, и возникновению нарушения функции внешнего дыхания. Предлагается индуцировать адгезиогенез, так как развитие спаечного процесса плевральной полости с фиксацией спайки между местом перелома ребер и париетальной плеврой является дополнительным фактором стабилизации реберного каркаса.

Ключевые слова: травма грудной клетки, адгезиогенез, спайки плевральной полости, торакальная хирургия.

INTRAPID PLEURAL ADHESSION AS A FACTOR OF STABILIZATION IN CHEST TRAUMA

A.V. KALASHNIKOV[*], D.SH. SALIMOV[**], A.A. VOROBYOV[***]

[*]*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - the branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Kalinin Avenue 11, Pyatigorsk, Stavropol Territory, 357532, Russia*
[**]*PKU " P.V. Mandryka "of the RF Ministry of Defense, B. Olenya Str., Possession 8 A, Moscow, 107076, Russia*
[***]*Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Rakhmanovskiy per., 3/25, p.1, 2, 3, 4, Moscow, 127994, Russia*

Abstract. In chest injuries, stabilization of the rib cage is necessary to prevent recurrence of pneumothorax. Longitudinal examination (prospective and retrospective) was carried out, and pleural spikes obtained at autopsy of 49 corpses were isolated and studied. In the retrospective analysis of the case histories, all patients with the detected pleural joints were divided into two groups: 26 patients with anterior thoracic trauma (n=26), with inflammatory diseases of the bronchopulmonary system (n=23). It was found that the absolute majority of patients did not complain of respiratory organs and the presence of pleural fusion was an accidental finding in autopsy. Morphological manifestations of the adhesion process of the pleural cavity do not fundamentally differ from the adhesions of the abdominal cavity, hence, regardless of localization and adhesion formation is compensatory and adaptive. Clinical manifestations of intrapleural and intra-abdominal fusion have a diametrically opposite meaning, which is associated with the location, with adhesion attachment sites and with clinical manifestations of adhesion. It has been established that the induc-

tion of adhesionogenesis will not lead to the development of total pleural cavity involvement and the appearance of a disturbance in the function of external respiration. It is suggested to induce adhesion, as the development of the adhesion process of the pleural cavity with the fixation of the adhesion between the site of the fracture of the ribs and the parietal pleura is an additional factor for the stabilization of the costal skeleton.

Key words: trauma of the chest, adhesion, pleural cavity adhesions, thoracic surgery.

Актуальность. В современной хирургии проблема спаечной болезни представляется чрезвычайно актуальной. Большинство исследований отечественных и зарубежных авторов посвящено проблеме спайкообразования брюшной полости. В МКБ-10 обозначено несколько нозологий, в генезе заболевания которых лежат спайки брюшной полости. Чаще всего брюшинные спайки (*K*66.0), возникающие или в результате воспалительного процесса, или после хирургического вмешательства. В 13,9% всех заболеваний брюшной полости встречается острая спаечная кишечная непроходимость (*K*56.5), после любых оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний возникают хронические тазовые боли (*N*73.6) [4]. Необходимость профилактики адгезиогенеза брюшной полости в настоящее время не вызывает сомнений.

Однако плевральные спайки в МКБ 10 не выделены в самостоятельную нозологическую единицу, при этом создаетсмя мнение, что спайки плевральной полости не являются патологическим процессом и адгезиогенез в данной области представляет собой вариант компенсации и приспособления.

Вопрос стабилизации рёберного каркаса является чрезвычайно актуальным, так как при флотирующем переломе рёбер нефиксированные отломки рёбер могут привести к повторному повреждению лёгкого и возникновению рецидива пневмоторакса. В настоящее время предложено множество вариантов стабилизации рёберного каркаса с использованием различных вариантов шин, аппаратов внешней фиксации, рёберного остеосинтеза, однако, чаще всего, все эти вмешательства могут быть выполнены после стабилизации общего состояния пациента. Известно, что при нестабильной грудной клетке, операции, направленные на стабилизацию рёберного каркаса невозможно выполнить из-за тяжести состояния больных ввиду острого периода травматического повреждения. В России чаще всего применяется консервативная тактика лечения данных пациентов, которая заключается в декомпрессии плевральной полости, продлённой *искссственной вентиляцией легких* (ИВЛ) с *положительным давлением конца выдоха* (ПДКВ) в условиях реанимационного отделения [1]. Развитие спаечного процесса плевральной полости с фиксацией спайки между местом перелома ребер и париетальной плеврой может являться дополнительным фактором стабилизации реберного каркаса. Однако возникает закономерный вопрос: не приведет ли потенциирование адгезиогенеза к тотальному заращению плевральной полости, и, как следствию развития дыхательной недостаточности? Все вышеизложенное представляет значительный научно-практический интерес и обусловливает актуальность данного исследования.

Цель исследования – установить вероятность возникновения патологических проявлений при внутриплевральной адгезии, проанализировав клинические признаки, и выдвинуть концепцию усиления адгезиогенеза в плевральной полости при травмах грудной клетки.

Материалы и методы исследования. В период с 2013 по 2016 гг. в Центральной городской клинической больнице №1 г. Пятигорска было проведено продольное рандомизированное исследование (проспективное и ретроспективное). При выполнении в патологоанатомическом отделении аутопсий нами были выделены и изучены плевральные спайки у 49 пациентов. В ходе проведения ретроспективного анализа историй болезни пациентов с плевральными сращениями все пациенты, с обнаруженными плевральными сращениями были разделены на две группы. Первую группу составили 26 больных с предшествующей травмой грудной клетки. Вторую группу составили 23 случая с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы в анамнезе. Критериями исключения явилось наличие признаков острой инфекции дыхательных путей, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких, указание на перенесенный туберкулез легких. При изучении историй болезни лиц с

внутриплевральными сращениями, обращали внимание на перенесенные заболевания органов бронхо-легочной системы, наличие в анамнезе травм грудной клетки, проведенные ранее оперативные вмешательства на органах грудной клетки. Оценке подвергнуты жалобы пациентов, клинико-лабораторные исследования и показатели спирограммы, включающие сатурацию кислорода (%), *жизненную емкость легких* (ЖЕЛ) (%), индекс Тиффно, *пиковую объемную скорость* выдоха (ПОС), среднюю *максимальную объемную скорость* (МОС); а также данные ЭКГ, компьютерной томографии, обзорной рентгенограммы органов грудной клетки.

Обнаруженные внутриплевральные спайки были описаны в соответствии с клинико-морфологической классификацией спаечного процесса, предложенной А.А. Воробьевым [4] по распространенности и локализации спайкообразования, клинических проявлений и течения, идентификацией морфологических вариантов спаек. Морфологическое исследование спаек проводили по классической гистологической методике: после фиксации в 10% нейтральном формалине и заливки в парафиновые блоки, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону. Морфометрический анализ был проведен в соответствии со сложившимися принципами количественных морфологических исследований. С помощью программы «Видеотест Морфо» определяли объёмную долю фибрина, коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон, объёмную долю сосудистого русла, а также объёмную долю клеточных элементов. Микрофотографии сделаны с использованием микроскопа «*Leica DM* 100» с цифровой фотокамерой. Определяли $M \pm m$, где M-выборочное среднее, m *(SEM)* – ошибка среднего. Статистическая обработка проводилась непосредственно из общей матрицы данных «*EXCEL 7.0*» («*Microsoft*», США) с привлечением возможностей программы «*STATGRAPH* 5.1» («*Microsoft*», США). Достоверность различий выборок оценивали по критерию Стьюдента (t), и соответствующему ему показателю достоверности (P), при этом достоверно значимыми различиями считали, при $P<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе спаек плевральной полости выяснено, что в 92,3% случаев I группы (24 случая), обнаруживались висцеро-париетальные спайки между местом перелома ребер и прилежащими участками легкого. В 18 случаях (69,2%) выявлены единичные плевральные спайки. Чаще всего – в 72,2% случаях (у 13 больных) регистрировались междолевые спайки, лёгочно-диафрагмальные сращения верифицированы в 27,8% (5 случаев). У трети больных (в 8 случаях) выявлены множественные спайки. Более 3-х спаек одной области плевральной полости выявлено у 19,2% больных, в 11,5% случаев плевральные сращения обнаружены более, чем в 2-х областях.

При исследовании плевральных сращений II группы, чаще всего (в 56,5%) наблюдались единичные спайки. В 9 случаях (43,55) мы наблюдали множественные спайки. В подавляющем большинстве случаев (82,6%) межплевральные сращения лоцировались в месте перенесенного ранее воспалительного процесса. Достоверно чаще (в 1,8 раза), выявлялись междолевые сращения (60,9%), $p<0,05$. Также часто (в 11 случаях) наблюдался спаечный процесс между диафрагмой и прилежащими отделами легкого – в 47,8%.

По данным литературы, на первом месте по частоте встречаемости наблюдаются сращения после перенесённых затяжных и хронических заболеваний бронхо-лёгочной системы (экссудативный плеврит, хронические неспецифические заболевания лёгких, туберкулёз органов дыхания) [8]. Травма грудной клетки с переломом рёбер, оперативные вмешательства на органах грудной полости в анамнезе занимают второе место по частоте встречаемости плевральных сращений. Чаще всего у этой группы пациентов наблюдались плотные интимные висцеро-париетальные сращения вплоть до тотального заращения плевральной полости [9,13]. Вследствие меньшей частоты торакальных операций (по сравнению с операциями на органах брюшной полости), повторные операции на органах грудной клетки выполняются значительно реже, чем в брюшной полости. Больных с более, чем одним оперативным вмешательством на органах грудной клетки, по данным нашего исследования не наблюдалось [2,11,12].

В первой группе, по данным макроскопического исследования, наблюдались плоскостные и пленчатые спайки в 54,7 и 31,3% соответственно. У 9,4% случаев выявлены шнуровидные спайки, у 4,6% – сочетанные. У 7,8% наблюдений ввиду плотности спаек легкое выделялось экстраплеврально.

Во второй группе в 34,8% случаев были выявлены паутинные сращения, в 27,5% – плёнчатые, в 11,6% выявлены нитевидные спайки, в 26,1% случаев наблюдались сочетанные спайки.

Все спайки, выявленные при аутопсии, были подвергнуты микроскопическому исследованию, при котором было установлено, что все они имели признаки зрелых спаек с характерной умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, редуцированным капиллярным руслом, преобладанием коллагеновых и эластических волокон.

В ходе проведённого морфометрического исследования установлено, что преимущественно коллагеновыми волокнами (объемная доля 27,73±1,39%) был представлен каркас сращений плевральной полости, в то время как количество ретикулярных и эластических волокон было незначительным (4,01 и 2,73% соответственно). Объемная доля сосудистого русла составила 6,27±0,19%, что говорило о его обратном развитии, при этом по периферии наблюдалось запустевание капилляров с перекалибровкой сосудов, что свидетельствовало о зрелости и неактивности данных спаек. Обнаружено доминирование лимфогистиоцитарной инфильтрации (23,12±1,29%), в то время как объемная доля лейкоцитов была незначительной (5,28±0,01%).

Редкие лейкоциты, выявленные в составе спаек свидетельствовали об отсутствии воспалительного процесса в них, что соответствовало картине стабильных плевральных сращений. Результаты изучения плевральных спаек согласуются с полученными нами ранее данными сравнительного анализа внутрибрюшинных и внутриплевральных сращений [7].

В ходе проведённого ретроспективного анализа историй болезни выявлено отсутствие жалоб на нарушение функции внешнего дыхания, выявленные при аутопсии плевральные сращения были случайной находкой. По данным различных авторов у 48-80,5% умерших, при вскрытии обнаруживаются плевральные сращения, протекающие бессимптомно [6].

В исследование были включены пациенты с задокументированным в истории болезни исследованием функции внешнего дыхания, при котором было выявлено, что у всех пациентов с единичными спайками плевральной полости показатели спирометрии были в пределах нормы (рис. 1).

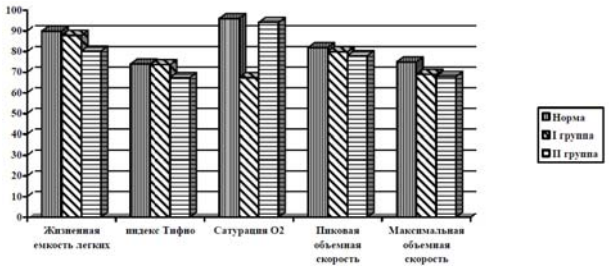


Рис. 1. Показатели спирограммы по данным ретроспективного анализа историй болезни лиц с единичными спайками

Как следует из представленной диаграммы, показатели функции внешнего дыхания в обеих группах не имели достоверных отличий от нормальных значений. Так, сатурация кислорода в первой и второй группе соответствовала нормальным значениям (96,7±2,1 и 94,1±1,7%). Индекс Тиффно – отношение *объёма форсированного выдоха за 1 сек* (ОФВ1) к ЖЕЛ, используемый для оценки степени обструкции, и в норме составляющий 70-75%, в I группе составлял (73,7±1,9%), во второй – незначительно снижен (67,4±1,4%), что соответствовало нижней границе нормы. Нормальные показатели ЖЕЛ, составляющие по данным литературы от 80 до 100%, в I группе соответствовали 87,9±5,3%, а во второй равнялись 80,3±4,9% (p>0,05).

Результаты проведенной спирометрии у лиц со множественными плевральными спайками представлены на рис. 2.

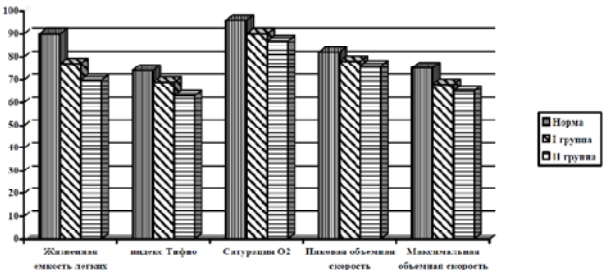


Рис.2. Показатели спирограммы по данным ретроспективного анализа историй болезни лиц со множественными плевральными спайками

У пациентов с множественными плевральными сращениями показатели функции внешнего дыхания были несколько снижены. Так, ЖЕЛ у людей с хроническими заболеваниями лёгких была достоверно ниже, чем у пациентов с перенесёнными в прошлом оперативными вмешательствами, или травмой грудной клет-

ки (77,3±4,9% и 70,4±3,8% соответственно). По сравнению с нормальными показателями, уменьшение ЖЕЛ не превышало 22,2% (p<0,05). Такие же данные были получены при анализе индекса Тифно, ПОС выдоха, средней МОС потока. Сатурация кислорода была снижена незначительно и составила 92% (p<0,05).

При изучении данных рентгенологического исследования органов грудной клетки не было выявлено изменений, характерных для спаечного процесса в плевральной полости в обеих группах. При анализе ЭКГ также не выявлено значительных отклонений от нормы. Все изменения трактовались как возрастная норма, признаки сердечной и/или легочно-сердечной недостаточности отсутствовали.

Следовательно, единичные плевральные спайки не влияют на функцию внешнего дыхания и не ведут к развитию дыхательной недостаточности, в тоже время при множественных плевральных спайках выявлено некоторое снижение показателей функции внешнего дыхания без выраженных явлений дыхательной недостаточности.

Выводы:

1. Патологических проявлений внутриплевральной адгезии при анализе клинических случаев нами не выявлено, выраженные нарушения функции внешнего дыхания у лиц со значительным спаечным процессом отсутствовали.

2. Морфологические проявления спаечного процесса плевральной полости принципиально не отличаются от спаек брюшной полости, следовательно, независимо от локализации, спайкообразование носит компенсаторный и приспособительный характер.

3. Клинические проявления внутриплевральных и внутрибрюшных сращений имеют диаметрально противоположное значение, что связано с расположением, с местами прикрепления спаек и с клиническими проявлениями спайкообразования.

4. Спаечный процесс в плевральной полости не может рассматриваться как отрицательное явление, так как в целом ряде случаев (метастатический плеврит, травма грудной клетки, спонтанный пневмоторакс и др.), усиление адгезиогенеза с целью стимулирования спайкообразования может явиться одним из необходимых компонентов лечения. Проведенный анализ позволил оценить проявления внутриплевральной адгезии как необходимого фактора пневматической стабилизации реберного каркаса при травмах грудной клетки.

Литература

1. Акопов А.Л., Жестков К.Г., Корымасов Е.А. Национальные клинические рекомендации по лечению спонтанного пневмоторакса. М.: Ассоциация Торакальных Хирургов России, 2014.

2. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьёв А.А., Акинчиц А.Н., Поройский С.В., Гушул А.В., Кремер П.Б., Минаева Е.А. Выполнение лапароскопических вмешательств у ранее оперированных больных // Эндоскопическая хирургия. 2009. № 1. С. 204–205.

3. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Золотайкина О.С. Возможности компьютерной томографии в диагностике послеоперационного спаечного процеса в средостении // Анналы хирургии. 2009. №2. С. 31–35.

4. Воробьёв А.А., Бебуришвили А.Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскоспическая хирургия спаек. Монография. Волгоград: Государственное учреждение «Издатель», 2001. 230 с.

References

Akopov AL, Zhestkov KG, Korymasov EA. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu spontannogo pnevmotoraksa [National clinical guidelines for the treatment of spontaneous pneumothorax]. Moscow: Assotsiatsiya Torakal'nykh Khirurgov Rossii; 2014. Russian.

Beburishvili AG, Mikhin IV, Vorob'ev AA, Akinchits AN, Poroyskiy SV, Gushul AV, Kremer PB, Minaeva EA. Vypolnenie laparoskopicheskikh vmeshatel'stv u ranee operirovannykh bol'nykh [Performing laparoscopic interventions in previously operated patients]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2009;1:204-5. Russian.

Bokeriya LA, Makarenko VN, Zolotaykina OS. Vozmozhnosti komp'yuternoy tomografii v diagnostike posleoperatsionnogo spaechnogo protsesa v sredostenii [The possibilities of computed tomography in the diagnosis of postoperative adhesions in the mediastinum]. Annaly khirurgii. 2009;2:31-5. Russian.

Vorob'ev AA, Beburishvili AG. Khirurgicheskaya anatomiya operirovannogo zhivota i laparoskospicheskaya khirurgiya spaek. Monografiya [Surgical anatomy of the operated abdomen and laparoscopic surgery of adhesions. Monograph].

5. Воробьёв А.А., Калашников А.В., Салимов Д.Ш. Патологические проявления внутриплевральной адгезии // Современная наука и инновации. 2017. №1 (17). С. 228–236.

6. Какорина Е.П., Ефимов Д.М., Чемякина С.Н. Современные аспекты смертности населения Российской Федерации от болезней органов дыхания // Проблемы социальной гигиены и история медицины. 2010. №1. С. 3–9.

7. Калашников А.В., Дворецкая Ю.А. Сравнительный морфологический анализ внутрибрюшинных и межплевральных сращений // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. Т.5, №1. С. 26–31.

8. Плаксин С.А., Петров М.Е. Ранние реторакотомии при заболеваниях и травмах груди // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012. №5. С. 20–23.

9. Плечев В.В. Лечение внутриплевральных осложнений при травме груди. Матер. XI съезда хирургов РФ. Волгоград, 2011. С. 616–617.

10. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model / Aytan H., Caliskan A.C., Yener T. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2009. V. 88. P. 781–786.

11. Intra-abdominal Adhesions: definition, Origin, Significance in Surgical Practice, and Treatment Options / Bruggmann D., Tchartchian G., Wallwiener M. [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. 2010. V. 107, № 44. P. 769–775.

12. Gonzalez-Rivas D., Yang Y., Sekhniaidze D., Stupnik T. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchoplastic and carinal sleeve procedures // J. Thorac. Dis. 2016. Vol.8, № 2. P. 210–222.

13. Huggins J.T., Sahn S.A. Causes and management of pleural fibrosis // Respirology. 2004. № 9. P. 441–447.

14. Thomas R., Piccolo F., Miller D. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations // J.Chest. 2015. Vol.148, №3. P. 746–751.

Volgograd: Gosudarstvennoe uchrezhdenie «Izdatel'»; 2001. Russian.

Vorob'ev AA, Kalashnikov AV, Salimov DSh. Patologicheskie proyavleniya vnutriplevral'noy adgezii [Pathological manifestations of intrapleural adhesion]. Sovremennaya nauka i innovatsii. 2017;1(17):228-36. Russian.

Kakorina EP, Efimov DM, Chemyakina SN. Sovremennye aspekty smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii ot bolezney organov dykhaniya [Modern aspects of mortality of the population of the Russian Federation from respiratory diseases]. Problemy sotsial'noy gigieny i istoriya meditsiny. 2010;1:3-9. Russian.

Kalashnikov AV, Dvoretskaya YuA. Sravnitel'nyy morfologicheskiy analiz vnutribryushinnykh i mezhplevral'nykh srashcheniy [Comparative morphological analysis of intraperitoneal and interpleural joints]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2016;5(1):26-31. Russian.

Plaksin SA, Petrov ME. Rannie retorakotomii pri zabolevaniyakh i travmakh grudi [Early retoracotomy for breast diseases and injuries]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2012;5:20-3. Russian.

Plechev VV. Lechenie vnutriplevral'nykh oslozhneniy pri travme grudi [Treatment of intrapleural complications in chest trauma]. Mater. XI s"ezda khirurgov RF. Volgograd; 2011. Russian.

Aytan H, Caliskan AC, Yener T, et al. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2009;88:781-6.

Bruggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal Adhesions: definition, Origin, Significance in Surgical Practice, and Treatment Options. Dtsch. Arztebl. Int. 2010;107(44):769-75.

Gonzalez-Rivas D, Yang Y, Sekhniaidze D, Stupnik T. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchoplastic and carinal sleeve procedures. J. Thorac. Dis. 2016;8(2):210-22.

Huggins JT, Sahn SA. Causes and management of pleural fibrosis. Respirology. 2004;9:441-7.

Thomas R, Piccolo F, Miller D. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations. J.Chest. 2015;148(3):746-51.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 151–155

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 151–155

УДК: 612.616.31 DOI: 10.12737/article_59c4a8d9b2b5e7.76153787

ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА ОТ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ (НА ПРИМЕРЕ МАШИНИСТОВ ЛОКОМОТИВА)

Е.А. ФИНАГИНА[*], О.В. ТЕОДОРОВИЧ[*,**], А.З. ЦФАСМАН[**], М.Н. ШАТОХИН[*,**], С.Ю. ШЕХОВЦОВ[**]

[*]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия
[**]НУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Волоколамское шоссе, 84, Москва, 123182, Россия

Аннотация. В настоящем исследовании произведена оценка продукции тестостерона (как общего, так и свободного), а также его возрастной динамики в связи с комплексом неблагоприятных профессиональных факторов (адинамия с сидячим образом жизни на работе; сменный, беспорядочный ритм работы, включая ночные смены; перенапряжение центральной нервной системы; высокая нагрузка на внимание и необходимость быстроты реакций, частые психогенные стрессы; воздействие шума, локальной и общей вибрации, электромагнитных полей, неблагоприятный микроклимат) у машинистов локомотивов. Установлено негативное влияние суммы этих факторов на уровень общего и свободного тестостерона у машинистов железнодорожного транспорта. Большие темпы снижения уровня тестостерона с нарастанием возраста и стажа у машинистов локомотива имеет место в сравнении с общей популяцией. При этом скорость снижения общего тестостерона у машинистов более выражена в молодом возрасте и несколько стабилизируется по сравнению с возрастной нормой к позднему среднему возрасту, т.е. к периоду большей адаптации. Уровень свободного тестостерона продолжает снижаться до 50-59 лет. Это расценивается как неблагоприятное влияние работы машиниста (включая график работы с ночными сменами) на мужское здоровье.

Ключевые слова: андрогенный дефицит, общий тестостерон, свободный тестостерон, машинист локомотива, профессиональные факторы.

TESTOSTERONE LEVEL DEPENDENCE ON PROFESSIONAL FACTORS (ON THE EXAMPLE OF LOCOMOTIVE DRIVERS)

E.A. FINAGINA[*], O.V. TEODOROVICH[*,**], A.Z. TSFASMAN[**], M.N. SHATOKHIN[*,**], S.YU. SHEKHOVCOV[**]

[*]Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Barrikadnaya Street, 2/1, building 1, Moscow, 125993, Russia
[**] Scientific Research Center of the Russian Railways, Volokolamskoe shosse, 84, Moscow, 123182, Russia

Abstract. In this study, the testosterone production (both, total and free) was evaluated, as well as its age dynamics due to a set of unfavorable occupational factors (adynamia with a sedentary lifestyle at work, a replaceable, erratic rhythm of work, including night shifts, overstrain of the central nervous system, a high load on attention and the need for rapid reaction, frequent psychogenic stress, the impact of noise, local and general vibration, electromagnetic fields, unfavorable microclimate) among locomotive drivers. The negative impact of these factors on the level of total and free testosterone in railroad train drivers has been established. The high rate of decline in testosterone levels with increasing age and length of service for locomotive drivers takes place in comparison with the general population. At the same time, the rate of decrease in total testosterone in the drivers is more pronounced at a young age and somewhat stabilized compared to the age norm to late middle age, i.e. to a period of greater adaptation. The level of free testosterone continues to decrease to 50-59 years. This is regarded as an unfavorable influence of the driver's work (including the schedule of work with night shifts) on men's health.

Key words: androgen deficiency, total testosterone, free testosterone, locomotive driver, professional factors.

Введение. Профессия машиниста локомотива связана с целым рядом неблагоприятных факторов, среди которых: беспорядочный ритм работы, включая ночные смены; частые стрессовые ситуации; большая нагрузка на внимание и необходимость быстроты реакций; перенапряжение зрительного и слухового анализаторов; адинамия (до десяти часов в положении сидя); неблагоприятный микроклимат; воздействие локальной и общей вибрации, шума, электромагнитных полей; некомфортные условия для отправления жизненных функций (мочеиспускания и дефекации).

Вышеперечисленные факторы отрицательно влияют на нормальное функционирование многих органов и систем [1,2,6,11,13,15].

Среди данной профессиональной группы чаще, чем в общей популяции, встречаются такие заболевания, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы, функциональные нарушения зрительного анализатора [1,2,4,5,7,8,12,14,15]; а также такие профессиональные заболевания, как нейросенсорная тугоухость и вибрационная болезнь [3,6,10,13].

В последние годы из всех неблагоприятно влияющих на здоровье машинистов факторов особо выделяются работа в ночные смены и связанная с ней патология [9]. Не исключено, что с этим могут быть связаны какие-либо нарушения половой функции.

До настоящего времени недостаточно изучена возможность отрицательного воздействия указанных неблагоприятных профессиональных факторов на функционирование мочеполовой системы, гормональный статус, показатели мужского здоровья, темпы старения у машинистов локомотива. Хотя есть сведения о связи отдельных из вышеперечисленных факторов (нервно-эмоциональное напряжение, работа в ночные смены, гиподинамия) с уровнем половых гормонов, в частности с андрогенным дефицитом [16,17].

Цель исследования – изучение продукции тестостерона, его возрастной динамики в связи с комплексом неблагоприятных профессиональных факторов у машинистов локомотивов.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 44 человека – машинисты локомотивов, все мужчины в возрасте от 20 до 62 лет.

Критерий включения: профессия — работающий машинист локомотива, мужской пол, практически здоровый. Критерий исключения: заболевания, которые могли бы значимо отразиться на результатах.

Выполнены исследования: определение уровня общего *простатспецифического антигена* (ПСА), *общего тестостерона* (ОТ), *свободного тестостерона* (СТ), *связывающего половые гормоны глобулина* (ГСПГ), *фолликулостимулирующего гормона* (ФСГ), *лютеинизирующего гормона* (ЛГ), пролактина, урофлоуметрия с определением остаточной мочи; трансабдоминальное ультразвуковое определение объема предстательной железы.

Результаты и их обсуждение. Уровень общего тестостерона ниже 3,5 нг/мл был выявлен у 16% исследуемых.

Уровень свободного тестостерона ниже 4,5 пг/мл отмечался у 2,3 %.

Уровень лютеинизирующего гормона менее 0,7 МЕ/л – у 2,3 %, более 14 МЕ/л – у 11,4%; фолликулостимулирующего гормона менее 1 МЕ/л – у 2,3%, более 14 МЕ/л – у 2,3 %.

Уровень пролактина менее 1,8 нг/мл — у 2,3%, более 17 нг/мл – у 13,6 %; глобулина – связывающего половые гормоны менее 15 нмоль/л – у 11,4%, более 100 нмоль/л – у 6,8%.

По данным трансабдоминального ультразвукового исследования предстательной железы объем простаты более 30 см^3, и признаки гиперплазии были выявлены у 13,2%.

При выполнении урофлоуметрии с ультразвуковым определением объема остаточной мочи снижение максимальной потоковой скорости менее 15 мл/сек наблюдалось у 16%, уровень остаточной мочи более 30 мл – у 6,8%.

В табл. представлены средние значения половых гормонов в возрасте до и после 40 лет у машинистов локомотива.

Из табл., следует подтверждение известного факта снижения продукции тестостерона, как общего (имеет место тенденция), так и свободного, с возрастом. Уровень других представленных в таблице гормонов с возрастом практически не менялся.

На рис. 1 представлена динамика общего тестостерона (в относительном выражении; за 100% приняты величины в возрасте 20-29 лет) в возрастном аспекте у здоровых машинистов

в сравнении с нормативами, усредненными из четырех сообщений (*yandex.ru/images/search*-тестостерон у мужчин в таблицах, *Menquestions.ru*) и отдельно Фремингемского исследования – *FHS*).

Таблица

Средние значения уровней половых гормонов у машинистов локомотива

Возраст	*n*	Общий тестостерон (нг/мл)	Свободный тестостестерон(пг/мл)	ЛГ (МЕ/л)	ФСГ (МЕ/л)	Пролактин (нг/мл)	ГСПГ (нмоль/л)
До 40 лет	26	6,54	15,98	5	4,13	11,28	39,87
После 40 лет (40-62)	18	5,53	10,73	4,38	4,98	10,26	51,85
P		*P*>0,05	*P*<0,05	*P*>0,05	*P*>0,05	*P*>0,05	*P*>0,05

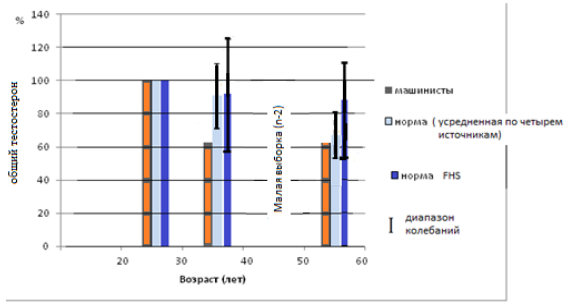


Рис. 1. Динамика содержания общего тестостерона у машинистов в зависимости от возраста в сравнении с нормой

Из рис. 1 следует, что у машинистов в возрасте 30-39 лет наблюдается снижение ОТ в большей степени, чем это наблюдается в норме. Далее, к 50 -59 годам снижение приостанавливается, что соответствует динамике степени адаптации к работе машиниста с нарастанием стажа работы[1] [9].

На рис. 2 представлена количественная динамика СТ у машинистов (также в сравнении с нормой). Его уровень у машинистов снижался с возрастом также скорее и в большей степени, чем в норме. В отличие от общего – оказывается сниженным в большей степени и в возрасте 50-60 лет.

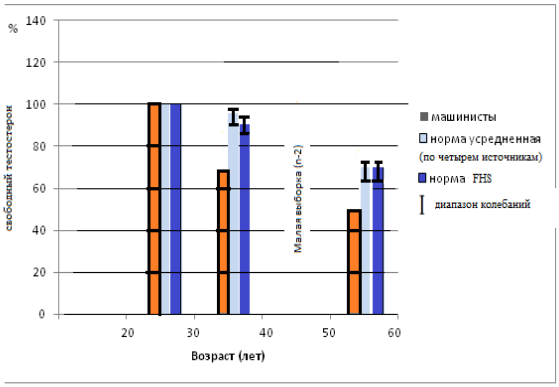


Рис. 2. Динамика содержания свободного тестостерона у машинистов в зависимости от возраста в сравнении с нормой

Поскольку именно СТ определяет активность действия на половую функцию и организм в целом, надо считать, что неблагоприятные профессиональные факторы работы машиниста отрицательно влияют на андрогенный профиль до позднего среднего возраста (до конца рабочего периода в этой профессии), при этом в более молодом возрасте это выражено, судя по общему тестостерону, более четко.

Выводы:

1. Сумма неблагоприятных производственных факторов работы машинистов локомотива ведет к снижению продукции тестостерона, как общего, так и свободного.
2. Скорость и величины снижения общего тестостерона у машинистов более выражены в молодом возрасте (30-40 лет) и относительно стабилизируется по сравнению с нормой к позднему среднему возрасту (50-60 лет), т.е. к периоду выраженной адаптации.
3. Возрастная динамика свободного тестостерона отличается от таковой общего тем, что он остается сниженным по сравнению с нормой и в возрасте 50-60 лет, т.е. здесь появляется некоторый дисбаланс между уровнями общего и свободного тестостерона из-за большего снижения свободного.

[1] Стаж коррелирует с возрастом.

Литература

1. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Тонких Е.В. Клинические проявления гипертонической болезни у работников железнодорожного транспорта. В кн. «Проблема артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта и особенности фармакологической корреляции». Воронеж: Изд. ИПЦ ВТУ, 2008. С. 56–68.

2. Бондарев С.А. Кардиальная патология у машинистов железнодорожного транспорта. С. А. Бондарев, В.С. Василенко // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т.26, № 2. С. 116–120.

3. Капцов В.А., Лексин А.Г. Физические факторы производственной среды и безопасность движения // Гигиена и санитария. 2009. № 5. С. 87–88.

4. Меркулов Ю.А., Пятков А.А., Меркулова Д.М. Работа с ночными сменами как фактор дизрегуляции вегетативной нервной системы у машинистов локомотивов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. №1. С. 75–79.

5. Меркулова Д.М., Щербенкова А.Л., Меркулов Ю.А., Никитин С.С., Пятков А.А. Особенности формирования синдрома запястного канала у машинистов электропоездов. Труды X Всероссийского съезда неврологов. Москва, 2012. С. 165.

6. Панкова В.Б., Капцов В.А., Каськов Ю.Н. Гигиеническое обоснование риска развития профессиональной тугоухости у работников локомотивных бригад // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006. № 3 (49). С. 38–41.

7. Тонкова Е.А. Гипертоническая болезнь у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта: факторы риска, особенности течения и основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, их прогностическая значимость: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Пермь: Перм. гос. мед. акад., 2005. 30 с.

8. Цфасман А.З. Профессиональная кардиология. Серия «Железнодорожная медицина». М., 2007. 207 с.

References

Batishcheva GA, Chernov YuN, Tonkikh EV. Klinicheskie proyavleniya gipertonicheskoy bolezni u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta. V kn. «Problema arterial'noy gipertenzii u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta i osobennosti farmakologicheskoy korrelyatsii» [Clinical manifestations of hypertension in railway workers. In the book. "The problem of arterial hypertension in railway transport workers and features of pharmacological correlation"]. Voronezh: Izd. IPTs VTU; 2008. Russian.

Bondarev SA. Kardial'naya patologiya u mashinistov zheleznodorozhnogo transporta. S. A. Bondarev, B.C. Vasilenko [Cardiac pathology in railway transport engineers. SA Bondarev, B.C. Vasilenko]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;26(2):116-20. Russian.

Kaptsov VA, Leksin AG. Fizicheskie faktory proizvodstvennoy sredy i bezopasnost' dvizheniya [Physical factors of the production environment and traffic safety]. Gigiena i sanitariya. 2009;5:87-8. Russian.

Merkulov YuA, Pyatkov AA, Merkulova DM. Rabota s nochnymi smenami kak faktor dizregulyatsii vegetativnoy nervnoy sistemy u mashinistov lokomotivov [Work with night shifts as a factor of vegetative nervous system dysregulation in locomotive drivers]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2013;1:75-9. Russian.

Merkulova DM, Shcherbenkova AL, Merkulov YuA, Nikitin SS, Pyatkov AA. Osobennosti formirovaniya sindroma zapyastnogo kanala u mashinistov elektropoezdov. Trudy X Vserossiyskogo s"ezda nevrologov [Features of the formation of carpal tunnel syndrome in the drivers of electric trains. Proceedings of the 10th All-Russian Congress of Neurologists]. Moscow; 2012. Russian.

Pankova VB, Kaptsov VA, Kas'kov YuN. Gigienicheskoe obosnovanie riska razvitiya professional'noy tugoukhosti u rabotnikov lokomotivnykh brigad [Hygienic substantiation of the risk of development of occupational deafness in workers of locomotive crews]. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2006;3(49):38-41. Russian.

Tonkova EA. Gipertonicheskaya bolezn' u rabotnikov lokomotivnykh brigad zheleznodorozhnogo transporta: faktory riska, osobennosti techeniya i osnovnykh pokazateley funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy, ikh prognosticheskaya znachimost' [Hypertonic disease in workers of locomotive brigades of railway transport: risk factors, features of the course and the main indicators of the functional state of the cardiovascular system, their prognostic significance] [dissertation]: Perm' [Perm' region]: Perm. gos. med. akad.; 2005. Russian.

Tsfasman AZ. Professional'naya kardiologiya. Seriya «Zheleznodorozhnaya meditsina» [Professional cardiology. Series "Railway medicine"]. Moscow; 2007. Russian.

9. Цфасман А.З. Клиническая биоритмология. М.: «Репроцентр М», 2016. 224 с.

Tsfasman AZ. Klinicheskaya bioritmologiya [Clinical biorhythmology]. Moscow: «Reprotsentr M»; 2016. Russian.

10. Цфасман А.З. Профессиональные болезни. Рос. акад. путей сообщ., Акад. трансп. РФ. Москва: РАПС, 2000. (Серия: Ж.-д. клин. медицина). С. 8–12.

Tsfasman AZ. Professional'nye bolezni [Occupational diseases]. Ros. akad. putey soobshch., Akad. transp. RF. Moscow: RAPS; 2000. (Seriya: Zh.-d. klin. meditsina). Russian.

11. Цфасман А.З., Журавлева Г.Н. Клинические основы железнодорожной медицины: Учебное пособие в 2 ч. М.: ВИПК руководящих работников и специалистов ж.д. транспорта. Ч. 1. 1990. 184 с., Ч. 2. 1992. 240 с.

Tsfasman AZ, Zhuravleva GN. Klinicheskie osnovy zheleznodorozhnoy meditsiny [Clinical fundamentals of railway medicine]: Uchebnoe posobie v 2 ch. Mocossw: VIPK rukovodyashchikh rabotnikov i spetsialistov zh.d. transporta. Ch. 1.; 1990; 1992. Russian.

12. Цфасман А.З., Старых И.Ф., Журавлева Г.Н. Профессиональные аспекты гипертонической болезни. М., 1987. 94 с.

Tsfasman AZ, Starykh IF, Zhuravleva GN. Professional'nye aspekty gipertonicheskoy bolezni [Professional aspects of essential hypertension]. Moscow; 1987. Russian.

13. Шадыев Х.Д., Хлыстов В.Ю. Вторичные нарушения слуха у работников железнодорожного транспорта // Актуальные вопросы клинической железнодорожной медицины: сб. науч. тр. 1999. № 3. С. 57–58.

Shadyev KhD, Khlystov VYu. Vtorichnye narusheniya slukha u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta [Secondary hearing impairment in railway workers]. Aktual'nye voprosy klinicheskoy zheleznodorozhnoy meditsiny: sb. nauch. tr. 1999;3:57-8. Russian.

14. Шаповалов А.В. Особенности формирования болевого синдрома в спине у работников локомотивных бригад: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Москва, 2010. 23 с.

Shapovalov AV. Osobennosti formirovaniya bolevogo sindroma v spine u rabotnikov lokomotivnykh brigad [Features of the formation of a pain syndrome in the back of workers of locomotive crews] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2010. Russian.

15. Шум А.С. Клинико-патогенетическое значение гемодинамических нарушений и тромбоцитарной дисфункции в развитии заболеваний внутренних органов у лиц, связанных с движением поездов: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Тюмень: ТюмГМА, 2014. 22 с.

Shum AS. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie gemodinamicheskikh narusheniy i trombotsitarnoy disfunktsii v razvitii zabolevaniy vnutrennikh organov u lits, svyazannykh s dvizheniem poezdov [Clinical and pathogenetic significance of hemodynamic disorders and platelet dysfunction in the development of internal diseases in persons associated with the movement of trains] [dissertation]. Tyumen': TyumGMA; 2014. Russian.

16. Nilsson P.M., Møller L., Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males // J Intern Med. 1995. Vol. 237. P. 479–486.

Nilsson PM, Møller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. J Intern Med. 1995;237:479-86.

17. Singer F. and Zumoff B. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents // Steroids. 1992. Vol. 57. P. 86–89.

Singer F, Zumoff B. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents. Steroids. 1992;57:86-9.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 156–162

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 156–162

УДК: 616.24-002.153: 616-002-008.953-092 DOI: 10.12737/article_59c4a947f0e875.20026380

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ И ТЕРМИНАЛЬНЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ *MAPK/SAPK* СИГНАЛЬНОГО ПУТИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

И.В. ТЕРЕХОВ, О.В. ГУК, С.С. БОНДАРЬ

ГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия, e-mail: trft@mail.ru

Аннотация. В исследовании обсуждается характер взаимосвязей экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и содержания в мононуклеарных лейкоцитах терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK*-сигнального пути (*ERK1/2, JNK1/2, p38*) в постклиническую фазу острого инфекционно-воспалительного процесса у больных с пневмонией. Методом канонического анализа оценена взаимосвязь уровня фосфорилирования протеинкиназ *ERK1/2, JNK1/2, p38* и экспрессии *TLR2, TLR4, NOD2, NLRX1, NLRP3, NLRP10*, характеризующих состояние неспецифической противоинфекционной защиты. Результаты анализа выявили взаимосвязь уровня фосфорилирования протеинкиназ с экспрессией *TLR2, NOD2, NLRX1 и NLRP3*, свидетельствуя о важной роли сигнального пути в регуляции неспецифической резистентности и защиты от бактериальных и вирусных инвазий.

Ключевые слова: *TLR2, NOD*-подобные рецепторы, пневмония, *NLRX1, p38MAPK, JNK, ERK, TLR2*.

FACTOR ANALYSIS OF EXPRESSION OF PATTERN RECOGNITION RECEPTORS AND TERMINAL PROTEINKINASIS MAPK / SAPK OF SIGNAL WAY IN RECONVALESCENTS OF ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATORY PROCESS OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT

I.V. TEREKHOV, O.V. GUK, S.S. BONDAR

Tula state University, Lenin Avenue, 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: trft@mail.ru

Abstract. The study discusses the relationship between the expression of pattern-recognition receptors and content in mononuclear leukocytes terminal protein kinases MAPK/SAPK-signaling pathways (ERK1/2, JNK1/2, p38) in the post-clinical phase of the acute infectious-inflammatory process in patients with pneumonia. By the method of canonical analysis the authors assessed the relationship between phosphorylation of protein kinases, ERK1/2, JNK1/2, p38 and the expression of TLR2, TLR4, NOD2, NLRX1, NLRP3, NLRP10 which characterize the state of non-specific immune defense. The results of the analysis revealed the relationship between the level of phosphorylation of protein kinases with expression of TLR2, NOD2, NLRX1 and NLRP3, suggesting the important role of signaling pathways in the regulation of nonspecific resistance and protection against bacterial and viral invasion.

Key words: toll-like receptors, NOD-like receptors, pneumonia, NLRP3, TLR4, JNK, NLRX1.

Как известно, *образраспознающие рецепторы* (ПРР) играют важнейшую роль в формировании саногенетической стратегии организма, обеспечивая идентификацию молекул, ассоциированных присутствием во внутренних средах организма чужеродных антигенов, а также молекулярных транспондеров стрессовой ситуации [3]. Экспрессируясь на многих клетках, включая клетки барьерных тканей и иммунокомпетентных клетках, в частности, *мононуклеарных лейкоцитах периферической крови* (МНК), за счет активации внутриклеточных сигнальных каскадов, ПРР инициируют разнообразные защитные реакции, в том числе, обеспечивают активацию иммунного ответа [1,3]. Связывание ПРР с соответствующим лигандом, сопровождается элиминацией чужеродного агента, а также повышением неспецифической резистентности организма за счет продукции эндогенных антимикробных факто-

ров. При этом информационный сигнал с ПРР проводится к исполнительному аппарату клетки преимущественно через *MAPK/SAPK* сигнальный путь [1,9,10].

В настоящее время известно, что микроорганизмы и вирусы способны модифицировать состояние указанных сигнальных путей, привоя к дисрегуляции механизмов неспецифической защиты, что способствует как снижению эффективности иммунного ответа, а так и чрезмерной воспалительной реакции. Кроме того, нерациональное применение противовоспалительных средств, включая системные глюкокортикостероиды и антибиотиков, зачастую сопровождается угнетением механизмов неспецифической резистентности, подавляет иммунный ответ, способствуя затяжному течению заболевания и развитию суперинфекции, что определяет необходимость проведения соответствующей коррекции иммунологической реактивности. При этом, несмотря на проводимые исследования, посвященные молекулярной биологии неспецифических механизмов резистентности, взаимосвязи экспрессии ПРР и содержания в мононуклеарных лейкоцитах реконвалесцентов пневмонии компонентов митоген-активируемых и стресс-активируемых сигнальных путей исследовано недостаточно полно, как не в полной мере охарактеризованы механизмы угнетения иммунного ответа после перенесенной инфекции [4,6].

Цель исследования – изучение терминальных компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути и экспрессии ПРР, определяющих чувствительность клеток к цитокинам ответа острой фазы и продукцию ими эффекторных молекул иммунного ответа у больных *внебольничной пневмонией* (ВП) [7,8].

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью настоящей работы были обследованы 30 пациентов мужского пола с бактериальной ВП нетяжелого течения в стадии реконвалесценции (15-17-е сутки) в возрасте от 20 до 35 лет (основная группа). Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых человек из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены.

Исследование проводили с использованием набора реагентов Цитокин-Стимул-Бест (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). Для проведения исследования 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*, после чего флаконы помещали на 24 ч в термостат при температуре 37°С с последующим выделением МНК в градиенте плотности фиколл-верографина (ρ=1,077) и приготовлением лизатов по методике, рекомендованной производителем тест-систем для *иммуноферментного анализа* (ИФА). Для приготовления лизатов МНК использовали 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности производили с использованием автоматического счетчика клеток *TC20* (*Biorad*, США).

В клеточном супернатанте в условиях 24-ти часовой инкубации клеток цельной крови методом ИФА оценивали концентрацию растворимых форм *TLR2, TLR 4, NOD2, NLRX1, NLRP3, NLRP10*. Кроме того, в лизатах МНК методом ИФА определяли уровень фосфорилированной по тирозину/треонину в положении 183/185 *c-jun-*NH_2 терминальной протеинкиназы *JNK* изоформы 1 и 2 (*JNK1/2*), фосфорилированной по тирозину/треонину в положении 202/204 протеинкиназы *ERK* изоформы 1 и 2 (*ERK1/2*), а также фосфорилированной по треонину/тирозину в положении 180/182 протеинкиназы *p38*. При проведении исследований использовали наборы реактивов *CUSABIO BIOTECH* (Китай). Анализ проводили на анализаторе *Personal LAB* (*Adaltis Italia S.p.A.*, Италия).

Статистическую обработку осуществляли с применением программы *Statistica* 7.0, при этом рассчитывали среднее значение выборки (x) и среднеквадратичное отклонение (s). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью Критерия Колмогорова-Смирнова. Исследование характера взаимосвязи содержания в МНК фосфорилированных форм терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK*-сигнального пути и экспрессии ПРР проводили методом канонического анализа.

Результаты и их обсуждение. Уровень исследованных показателей представлен в табл. 1.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что у пациентов основной группы, уровень *TLR4* статистически значимо превышал контрольные значения на 38,1%, *ERK1*/2 на 77,5%, а *JNK1/2* на 12,9%, при снижении экспрессии *NLRP3* на 14,3%. Динамика ос-

тальных показателей носила характер тенденции, при этом уровень *p*38 был снижен на 11,1%, экспрессия *TLR2* оставалась повышенной на 18,4%, *NLRP10* на 2,8%, а *NLRX1* на 1,6%, при снижении экспрессии *NOD2* на 4,8%. Таким образом, у реконвалесцентов ВП на фоне повышенной экспрессии *TLR2/TLR4* имело место снижение содержания в клетке *NLRP3*, определяющее угнетение процессинга важнейших провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-18.

Таблица 1

Уровень исследованных показателей в группах

Фактор	Группы				Уровень значимости, *p*
	Основная		Контрольная		
	x	*s*	*x*	*s*	
TLR2, пг/мл	1,25	0,384	1,02	0,376	*p*>0,1
TLR4, пг/мл	1,18	0,605	0,73	0,219	*p*<0,05
NOD2, пг/мл	0,62	0,184	0,65	0,062	*p*>0,1
NLRP10, пг/мл	1,45	0,159	1,41	0,229	*p*>0,1
NLRP3, пг/мл	0,63	0,088	0,72	0,102	*p*<0,05
NLRX1, пг/мл	0,61	0,233	0,6	0,236	*p*>0,1
ERK1/2, ед.	2,46	0,31	1,4	0,22	*p*<0,01
JNK1/2, ед.	0,897	0,05	1,03	0,11	*p*<0,05
*p*38, ед.	0,152	0,01	0,171	0,01	*p*>0,1

Корреляции исследуемых показателей представлены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляции исследуемых показателей

	TLR 2	***TLR 4***	***NOD 2***	***NLRP10***	***NLRP 3***	***NLRX 1***
JNK1/2	**0,4**	-0,18	**-0,31**	-0,01	**0,3**	0,2
p38	**0,27**	**0,27**	0,02	0,02	**-0,32**	**-0,42**
ERK1/2	**0,28**	0,06	**-0,56**	0,19	0,12	-0,09

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции (*p*<0,05)

Проведенный корреляционный анализ показал, что уровень фосфорилирования протеинкиназы *ERK1/2* характеризуется сильной отрицательной взаимосвязью с экспрессией *NOD2* и слабой положительной – с экспрессией *TLR2*. Уровень фосфорилирования протеинкиназы *JNK* отличался умеренной положительной взаимосвязью с экспрессией *TLR2* и *NLRP3*, и умеренной отрицательной – с *NOD2*. Умеренной силы отрицательная взаимосвязь имела место между уровнем фосфорилирования протеинкиназы *p*38 и экспрессией *NLRX1* и *NLRP3*. При этом степень фосфорилирования протеинкиназы *p*38 находилась в слабой положительной зависимости от экспрессии *TLR2* и *TLR4*.

Результаты канонического анализа позволили определить три линейных переменных, описывающих дисперсии исследованных групп молекулярных маркеров. Коэффициент канонической корреляции полученной линейной модели, составивший 0,94 ед. $\chi^2(15, 120)=388,6$ ($p=0,00001$), указывает на сильную, статистически значимую взаимосвязь активности *MAPK/SAPK*-сигнального пути и экспрессии ПРР. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика извлеченных канонических корней

Корень	*R*	R^2	χ^2	*df*	*p*	λ *prime*
0	0,93	0,87	420,7	18	0,000000	0,03
1	0,82	0,67	187,2	10	0,000000	0,19
2	0,65	0,42	62,2	4	0,000000	0,58

Примечание: *R* – коэффициент канонической корреляции, χ^2 – значение статистики хи-квадрат, *df* – число степеней свободы, *p* – уровень значимости соответствующего канонического корня, λ – значение статистики λ Уилкса

Анализ канонической модели, включающей три канонических корня, описывающих структуру зависимости исследуемой совокупности факторов, свидетельствует о том, что многомерная взаимосвязь имеющая между ними место, может быть описана с позиции двух наиболее информативных переменных, объясняющих 87 и 67% всей дисперсии исследуемых показателей.

Величина информативности канонической модели, т.е. доля изменчивости экспериментальных данных, описываемая каждым вычисленным каноническим корнем, представлена в табл. 4.

Таблица 4

Нагрузки канонических факторов исследуемых показателей

Канонический корень	*MAPK/SAPK*		ПРР	
	Извл. дисп.	Изб.	Извл. дисп.	Изб.
1	0,39	0,34	0,07	0,065
2	0,4	0,27	0,13	0,085
3	0,2	0,09	0,11	0,047
Всего	**0,99**	**0,7**	**0,31**	**0,2**

Примечание: извл. дисп. (извлеченная дисперсия) – доля вариабельности исследованных показателей, объясняемых соответствующим каноническим корнем; изб. (избыточность) – доля изменчивости исследованной группы показателей, объясняющих изменчивость противоположной группы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что первый канонический корень объясняет 39% дисперсии уровня фосфорилирования терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK*-сигнального пути и всего 7% экспрессии ПРР. Связь уровня фосфорилирования изучаемых протеинкиназ со вторым каноническим корнем является несколько более высокой, чем с первым (40%), тогда как для ПРР, она больше почти в два раза (13%). Третий извлеченный корень описывает 20% вариабельности содержания в МНК терминальных протеинкиназ и 11% вариабельности экспрессии ПРР.

Таким образом, почти 80% изменчивости содержания в МНК фосфорилированных форм *MAPK/SAPK* протеинкиназ описывается первыми двумя каноническими корнями, что для ПРР составляет всего 20%. В совокупности полученная модель описывает 99% вариабельности исследуемых компонентов *MAPK/SAPK* сигнального пути, регулирующих передачу информации от рецепторов врожденного иммунного ответа, контролирующих клеточный ответ на стрессы, в том числе бактериальной и вирусной природы.

Проведенный анализ показателя избыточности исследованных групп молекулярных маркеров, свидетельствует о том, что уровень фосфорилированных форм *MAPK* киназ в значительной мере определяет наблюдаемую экспрессию *TLR* (избыточность 34% для 1-го корня и 27% для второго, показателей *MAPK*, против 6,5 и 8,5% показателей ПРР). Таким образом, активность рассматриваемого сигнального пути объясняет более 50% экспрессии ПРР, тогда как показатели ПРР способны объяснить менее 15% наблюдаемого уровня фосфорилирования его терминальных компонент. Факторная структура исследованных показателей отражающих активацию *MAPK/SAPK* сигнального пути рецепторной трансдукции представлена в табл. 5.

Таблица 5

Факторная структура исследуемых показателей

Фактор	Канонический корень		
	1	2	3
JNK1/2	-0,37	-0,92	0,14
p38	0,85	-0,15	0,5
ERK1/2	0,57	-0,57	-0,59

Результаты анализа факторной структуры полученной модели свидетельствуют о сильной корреляции всех исследованных терминальных протеинкиназ с первым корнем, более выраженной, однако, в случае *JNK1/2.* Средней силы корреляция внутриклеточного уровня *p*38 и *ERK1/2,* примерно равной абсолютной величины, имеет место так же со вторым корнем. В данном случае, для первого фактора (*p*38) данная связь носит отрицательный характер, для второго (*ERK1/2*) – положительный. Связь исследованных факторов с третьим корнем является слабой. Таким образом, первый оцененный канонический корень отражает состояние механизмов активации *MAPK/SAPK* сигнального пути в ответ на ростовые стимулы и митогены. Второй корень определяет активацию сигнального пути при развитии ответа острой фазы. Факторная структура исследованных ПРР представлена в табл. 6.

Таблица 6

Факторная структура исследуемых показателей

Фактор	Канонический корень		
	1	2	3
TLR2	0,17	-0,58	0,2
TLR4	0,41	0,12	0,12
NOD2	-0,14	0,55	0,61
NLRP10	0,12	-0,07	-0,25
NLRP3	-0,3	-0,3	-0,35
NLRX1	-0,44	-0,09	-0,25

Анализ факторной структуры ПРР свидетельствует об умеренной отрицательной корреляции экспрессии *NLRX1* и *NLRP3* с первым каноническим корнем, при умеренной положительной корреляции данного корня и *TLR4*. Экспрессия *TLR2* проявляет умеренную отрицательную взаимосвязь со вторым каноническим корнем. В то же время, экспрессия *NOD2* отличается практически равной по величине но обратной по знаку корреляцией со вторым и третьим корнем.

Таким образом, первый вычисленный канонический корень характеризует активацию механизмов распознавания паттернов патогенности и активации провоспалительного ответа на чужеродные молекулярные структуры, преимущественно экстраклеточной локализации. Второй корень отражает состояние процессов саногенеза, протекающих с вовлечением системы ПРР, направленных на идентификацию внутриклеточных патогенов бактериального происхождения.

Абсолютный вклад исследованных факторов в формирование статистической модели оценивался на основании канонических значений исследованных показателей, представленных в табл. 7,8.

Таблица 7

Канонические значения исследуемых показателей

Фактор	Канонический корень		
	1	2	3
JNK1/2	-0,41	-0,86	0,44
p38	0,68	-0,15	0,79
ERK1/2	0,48	-0,33	-0,92

Таблица 8

Канонические значения исследованных показателей

Фактор	Канонический корень		
	1	2	3
TLR2	-0,34	-1,37	1,1
TLR4	1,23	0,26	-0,31
NOD2	-0,91	-0,22	1,2
NLRP10	-0,52	-0,44	-0,2
NLRP3	0,03	-0,94	-0,04
NLRX1	-1,4	0,26	-0,19

Анализ полученных результатов с учетом наибольшей информативности первых двух канонических корней, свидетельствует о том, что наибольший вклад в имеющуюся зависимость *MAPK/SAPK* сигнального пути и ПРР, вносят *JNK1/2, TLR2* и *NLRX1*. Таким образом, фосфорилирование терминальных протеинкиназы *JNK1/2* обладает активирующим влиянием экспрессию мембранных рецепторов, в частности, *TLR2*, а также на содержание цитозольного рецептора *NLRX1*, обеспечивающего регуляцию противовирусного иммунного ответа, действуя синергично с протеинкиназой *JNK* в отношении активации продукции активных форм кислорода. При этом так же очевидно, что степень фосфорилирования протеинкиназы *JNK* и ее содержания в МНК находится во взаимосвязи с уровнем *NLRP3*, свидетельствуя о ее положительном влиянии на процессинг провоспалительных цитокинов.

В проведенном исследовании установлено, что у реконвалесцентов бактериальной пневмонии имело место снижение экспрессии *NOD2* и *NLRP3*, при повышении экспрессии остальных рецепторов, указывающее на формирование данную фазу патологического процесса стимуляции механизмов распознавания чужеродных антигенов, преимущественно бактериальной природы, локализующихся экстраклеточно [6]. Указанные изменения ассоциированы с повышенным уровнем фосфорилирования протеинкиназ *ERK1/2* и *JNK1/2*, и снижением фосфорилирования *p*38, что определяет угнетение фагоцитарной активности МНК, а также подавление их провоспалительной реактивности, очевидно, являющиеся проявлением дисрегуляции внутриклеточных сигнальных путей [2].

Оценка взаимосвязей исследованных показателей с вычисленными каноническими факторами выявила тесную взаимосвязь экспрессии ПРР (*TLR2, TLR4, NLRX1*), обеспечивающих провоспалительную активацию, реализующуюся за счет активации *NF-κB* и процессинга воспалительных цитокинов, в частности *ИЛ-1 и ИЛ-18 в NLRP3* инфламмасоме. При этом у реконвалесцентов ВП, в сравнении с практически здоровыми лицами, отмечается дефицит содержания *NLRP3*, являющийся как уже было отмечено, очевидно, следствием дисрегуляции про- и противовоспалительных регуляторных механизмов у таких больных. По-сути, такие больные не способны полноценно отвечать на

повторную инфекцию формированием защитной реакции в форме воспаления. В этой связи терминальная протеинкиназа *MAPK/S*АРК-сигнального пути *JNK1/2* может являться мишенью терапевтических стратегий восстановления подавленной иммунологической реактивности ИКК у реконвалесцентов ВП [2,5]. Стимулируя ее активность, возможно нормализовать содержание *NLRP3* в клетке восстановив неспецифическую резистентность организма к бактериальной инфекции, в также бактериальной реинфекции, характерной для вирусных инфекций.

Выводы:

1. Постклиническая стадия ВП характеризуется статистически значимым повышением экспрессии *TLR4* на 38,1% (p<0,05), *ERK1/2* на 77,5% (p<0,01), *JNK1/2* на 12,9% (p<0,05), при снижении экспрессии *NLRP3* на 14,3% (p<0,05), определяющее угнетение процессинга важнейших провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-18 у реконвалесцентов ВП.

2. Экспрессия исследуемых ПРР определяется уровнем фосфорилирования терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK*-сигнального пути, при этом наибольшим вкладом в зависимость исследованных групп факторов характеризуется уровень фосфорилирования *JNK1/2* и экспрессия *NLRX1*.

3. Терминальная протеинкиназа *JNK1/2* может рассматриваться в качестве молекулярной мишени с целью нормализации иммунологической реактивности у реконвалесцентов ВП сопровождающейся проявлениями дисрегуляции, характеризующейся подавлением продукции провоспалительных цитокинов.

Литература

1. Бондарь С.С., Логаткина А.В., Терехов И.В. Состояние MAPK/SAPK-сигнального пути в агранулоцитах цельной крови в постклиническом периоде инфекционно-воспалительного процесса под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1000 МГц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 1. С. 142–150. DOI: 10.12737/18500

2. Бондарь С.С., Терехов И.В. Состояние IL1/TOLL-сигнального пути в мононуклеарных лейкоцитах в постклиническую фазу острого инфекционно-воспалительного процесса нижних отделов респираторного тракта под влиянием низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. Т. 4, №6. С. 1088–1093.

3. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003. 288 с.

4. Стародубов В.И., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Агарков Н.М., Зарубина Т.В., Кобринский Б.А., Козырев К.М., Пятин В.Ф., Хетагурова А.К., Громов М.С., Воронцова З.А., Филатова О.Е., Глотов В.А., Гонтарев С.Н., Добрынина И.Ю., Листопадова Н.А., Матвеев Н.В., Ведясова О.А., Куракова Н.Г., Руанет В.В., Логинов С.И., Добрынин Ю.В., Свешников А.В., Смородинов А.В., Терехов И.В., Яшин М.А., Кантаржи Е.П., Логачева В.В.,

References

Bondar' SS, Logatkina AV, Terekhov IV. Sostoyanie MAPK/SAPK-signal'nogo puti v agranulotsitakh tsel'noy krovi v postklinicheskom periode infektsionno-vospalitel'nogo protsessa pod vliyaniem nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya chastotoy 1000 MGts [The status of MAPK/SAPK signaling pathway in post-clinical phase of infectious-inflammatory process and its correction by low-intensity electromagnetic radiation at a frequency of 1 GHZ]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):142-50. DOI: 10.12737/18500. Russian.

Bondar' SS, Terekhov IV. Sostoyanie IL1/TOLL-signal'nogo puti v mononuklearnykh leykotsitakh v postklinicheskuyu fazu ostrogo infektsionno-vospalitel'nogo protsessa nizhnikh otdelov respiratornogo trakta pod vliyaniem nizkointensivnogo izlucheniya chastotoy 1 GGts [The condition of the IL1 / TOLL signaling pathway in mononuclear leukocytes to the post-clinical phase of the acute infectious-inflammatory process of the lower respiratory tract under the influence of low-intensity radiation at a frequency of 1 GHz]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016;4(6):1088-93. Russian.

Pal'tsev MA, Ivanov AA, Severin SE. Mezhkletochnye vzaimodeystviya [Intercellular interactions]. Moscow: Meditsina; 2003. Russian.

Starodubov VI, Es'kov VM, Khadartsev AA, Yashin AA, Agarkov NM, Zarubina TV, Kobrinskiy BA, Kozyrev KM, Pyatin VF, Khetagurova AK, Gromov MS, Vorontsova ZA, Filatova OE, Glotov VA, Gontarev SN, Dobrynina IYu, Listopadova NA, Matveev NV, Vedyasova OA, Kurakova NG, Ruanet VV, Loginov SI, Dobrynin YuV, Sveshnikov AV, Smorodinov AV., Terekhov I.V., Yashin M.A., Kantarzhi EP, Logacheva VV, Shamanskiy KA. Sistemnye podkhody v biologii i

Шаманский К.А. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.

5. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С., Громов М.С., Парфенюк В.К., Бондарь С.С. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012. Т.14. №6. С. 541–544.

6. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и nod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских тех-нологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf (дата обращения: 17.09.2016). DOI: 12737/21557.

7. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2015-1/4815.pdf (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.

8. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.

9. 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.

10. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions // Endocrine Reviews. 2001. V. 22, №2. P. 153–183. D0I:10.1210/er.22.2.153.

meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii) [System approaches in biology and medicine (system analysis, management and information processing)]. Pod red. A.A. Khadartseva, V.M. Es'kova, A.A. Yashina, K.M. Kozyreva. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, Parfenyuk VK, Bondar' SS. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii [Influence of low-intensity microwave irradiation on intracellular processes in mononuclears in pneumonia]. Meditsinskaya immunologiya. 2012;14(6):541-4. Russian.

Terekhov IV, Khadartsev AA, Bondar' SS, Voevo-din AA. Ekspressiya toll- i nod-podobnykh retsep-torov, uroven' v mononuklearnykh kletkakh tsel'-noy krovi regulyatornykh faktorov protivovirus-noy zashchity i produktsiya interferona pod vliya-niem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlu-cheniya chastotoy 1 GGts [Expression the toll- and nod-like receptors, the levels in mononuclear cells whole blood, regulatory factors of antiviral defense and interferon production product under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHZ]. Vestnik novykh meditsinskikh tekh-nologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 11 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/ E2016-3/2-22.pdf. DOI: 12737/21557.

Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalestsentov vnebol'-nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkoin-tensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Jun 30];1[about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulle-tin/E2015-1/4815.pdf. DOI: 10.12737/5025.

Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells in community-acquired pneumonia and its correction by microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10 (4):737-41. Russian.

Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergetiki [Cellular technologies from the position of synergetics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:7-9. Russian.

Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocrine Reviews. 2001;22(2):153-83. D0I:10.1210/er.22.2.153.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 163–166

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 163–166

УДК: 631:533 DOI: 10.12737/article_59c4a9e679ca86.74880803

ВЛИЯНИЕ ГЕЛИЕВОЙ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ НА ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА КРОВИ *IN VITRO*

А.К. МАРТУСЕВИЧ[*], А.Г. СОЛОВЬЕВА[*], Д.В. ЯНИН[**], А.Г. ГАЛКА[**], С.Ю. КРАСНОВА[*]

[*]ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Верхне-Волжская наб, 18, Н. Новгород, Россия, 603155
[**]ФИЦ ГНЦ «Институт прикладной физики РАН», ул. Ульянова, 46, Н.Новгород, Россия, 603000

Аннотация. Цель работы **–** исследовать состояние про- и антиоксидантных систем плазмы крови человека при действии холодной плазмы *in vitro*. Эксперимент был проведен на образцах цельной крови здоровых добровольцев (*n=10*). Для проведения эксперимента образцы крови делили на 5 равных порций по 1,5 мл., причем первая из них являлась контрольной (с ней не осуществляли никаких манипуляций), вторую и третью обрабатывали холодной плазмой в течение 1 и 3 минут соответственно, а четвертую и пятую – потоком гелия без перевода его в плазменную форму в течение того же времени. Экспозиция по завершении воздействия составляла 10 мин. Методом *Fe*-индуцированной биохемилюминесценции оценивали интенсивность перекисного окисления липидов и общую антиоксидантную активность плазмы крови. Уровень малонового диальдегида в плазме крови оценивали по методу В.Г. Сидоркина, И.А. Чулошниковой (1993). Установлено, что холодная гелиевая плазма и неионизированный поток гелия оказывают модифицирующее влияние на окислительный метаболизм крови при обработке последней в условиях *in vitro*. При этом у холодной плазмы предполагается преимущественный антиоксидантный эффект, а у потока гелия – выраженное прооксидантное влияние.

Ключевые слова: холодная плазма, гелий, биологические эффекты, окислительный метаболизм, плазма крови

THE INFLUENCE OF HELIUM COLD PLASMA ON THE PARAMETERS OF BLOOD OXIDATIVE METABOLISM *IN VITRO*

A.K. MARTUSEVICH[*], A.G. SOLOVEVA[*], D.V. YANIN[**], A.G. GALKA[**], S.YU. KRASNOVA[*]

[*]Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Upper Volga embankment, 18. Nizhny Novgorod, Russia, 603155
[**]Institute of Applied Physics of Russian Academy of Sciences, Ulyanov st., 46, Nizhny Novgorod, Russia, 603000

Abstract. The aim of this work is investigating of the state of pro- and antioxidant systems of human blood plasma by the action of cold plasma in vitro. The experiment was conducted on whole blood samples of healthy volunteers (n=10). For the experiment, the blood samples were divided into 5 equal portions in 1,5 ml. and the first of them was the control (without any manipulation), the second and third ones were treated by cold plasma during 1 and 3 min, respectively, and the fourth and fifth specimens were processed with non-ionized stream of helium with the above expositions. The exposition at the end of exposure was 10 min. Method of Fe-induced biochemiluminescence was used to estimate the intensity of lipid peroxidation and total antioxidant activity of blood plasma. The level of malon dialdehyde in blood serum was evaluated by the method of G.V. Sidorkin and A.I. Chuloshnikov (1993). It is established that the cold helium plasma and non-ionized flow of helium exert a modifying influence on the oxidative metabolism of blood in vitro. It indicates that cold plasma has a predominant antioxidant effect, and the flow of helium has pronounced prooxidant effect.

Key words: cold plasma, helium, biological effects, oxidative metabolism, blood serum.

Введение. Исследования в области физики плазмы проводятся уже на протяжении длительного времени в России и за рубежом [1,6-8,11-14]. В то же время биомедицинские аспекты действия холодной плазмы различного происхождения и состава рассмотрены существенно менее подробно. В первую очередь эти данные относятся к оценке клинических перспек-

тив применения генераторов холодной плазмы [1,4,5,8,9,14,15], в том числе аппарата «Плазон» (МГТУ им. Н.Э. Баумана) [2,3], газовый поток от которых формируется в большинстве вариантов из атмосферного воздуха и дозируется по концентрации монооксида азота либо других соединений с известной биологической активностью [2,3,11-13].

С другой стороны, эффекты самой холодной плазмы изучены лишь в единичных публикациях [4,7,10,14], преимущественно посвященных дезинфицирующим свойствам данного воздействия [4-6,8-10,13,15], тогда как биологические эффекты холодной плазмы, составляющие базис ее клинического применения, исследованы относительно слабо. В немногочисленных работах, в которых рассматривается влияние этого фактора на биосистемы, использовали либо воздушную [1-4,6-8,13-15], либо аргоновую плазму [9,11,12].

Цель исследования – изучить состояние про- и антиоксидантных систем плазмы крови человека при действии холодной гелиевой плазмы *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на образцах цельной крови здоровых добровольцев (*n=10*). Для осуществления воздействия нами была собрана специальная установка, позволяющая проводить непосредственную обработку образцов крови холодной плазмой. В данной установке использовали холодную плазму, генерированную за счет воздействия СВЧ-излучения на поток гелия в аппарате собственной конструкции, разработанном в ИПФ РАН (г. Нижний Новгород). Продолжительность воздействия составляла 1 и 3 мин.

Для проведения эксперимента образцы крови делили на 5 равных порций по 1,5 мл, причем первая из них являлась контрольной (с ней не осуществляли никаких манипуляций), вторую и третью обрабатывали холодной плазмой с указанными выше экспозициями, а четвертую и пятую – потоком гелия без перевода его в плазменную форму. Экспозиция по завершении воздействия составляла 10 мин. Сразу после этого из образцов цельной биологической жидкости стандартным методом центрифугирования выделяли плазму крови.

В последней методом *Fe*-индуцированной биохемилюминесценции определяли светосумму хемилюминесценции, рассматриваемую в качестве критерия интенсивности перекисного окисления липидов, и параметр *tg2*, служащий индикатором общей антиоксидантной активности плазмы крови. Измерения проводили на аппарате БХЛ-06 (фирма «Медозонс», Нижний Новгород). Уровень *малонового диальдегида* (МДА) в плазме крови и эритроцитах оценивали по методу В.Г. Сидоркина, И.А. Чулошниковой (1993).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы *Statistica 6.1 for Windows*. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли *H*-критерий Краскала-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05

Результаты и их обсуждение. На первом этапе нами было проанализировано наличие у холодной плазмы влияния на процессы перекисного окисления липидов. Установлено, что обработка биологической жидкости как холодной плазмой, так и неионизированным потоком гелия приводит к нарастанию светосуммы хемилюминесценции, трактуемой как показатель интенсивности липопероксидации (рис. 1). При этом второе из указанных воздействий вызывает существенно более значимые изменения рассматриваемого показателя. Следует отметить, что данная тенденция обнаруживается при обоих использованных режимах обработки.

В то же время при меньшей длительности воздействия (1 минута) применение холодной гелиевой плазмы лишь незначительно, но статистически значимо стимулировало интенсивность перекисного окисления липидов (на 16%; $p<0,05$ по сравнению с контрольным образцом). Увеличение продолжительности обработки до 3 минут приводило к существенно более выраженной активации перекисного окисления липидов (на 41%; $p<0,05$ по отношению к интактному и обработанному холодной плазмой в течение 1 минуты образцам).

Использование для обработки биологической жидкости неионизированного гелиевого потока также демонстрировало дозозависимый эффект, но при обоих режимах обеспечивало значительно более сильную активацию липо-

пероксидации, о чем свидетельствовало увеличение светосуммы хемилюминесценции на 67 и 88% по сравнению с контрольным образцом для 1- и 3-минутного воздействия соответственно (*p<0,05* для обоих случаев).

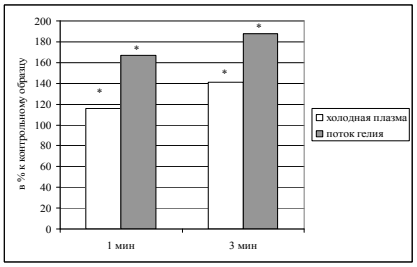


Рис. 1. Интенсивность липопероксидации плазмы крови при ее обработке холодной плазмой и гелиевым потоком (в % к уровню контрольного образца, принятого за 100%; звездочкой указана статистическая значимость различий по отношению к последнему на уровне *p<0,05*)

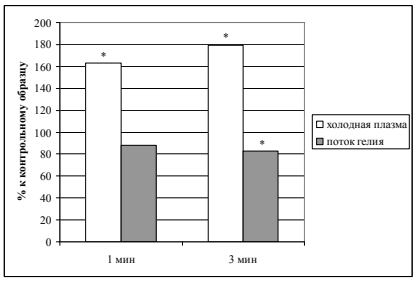


Рис. 2. Общая антиоксидантная активность плазмы крови при ее обработке холодной плазмой и гелиевым потоком (обозначения аналогичны рис. 1)

Иные закономерности были обнаружены для общей антиоксидантной активности плазмы крови (рис. 2). Так, при обработке биосреды холодной плазмой на протяжении 1 и 3 минут регистрировали значительное и дозазависимое нарастание параметра *tg2*, характеризующего общую антиоксидантную активность биосубстрата (на 63 и 79% по сравнению с контрольным образцом соответственно; *p<0,05* для обоих случаев). Важно подчеркнуть, что при указанных режимах воздействия имеет место превалирование прироста антиоксидантной активности над темпами увеличения интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

Напротив, влияние на цельную кровь человека потока гелия приводило к угнетению антиоксидантного потенциала биологической жидкости (на 12 и 17% при продолжительности обработки 1 и 3 минуты соответственно; *p<0,05*). Это косвенно указывает на формирование признаков окислительного стресса, индуцированного контактом биосреды с неионизированным гелиевым потоком.

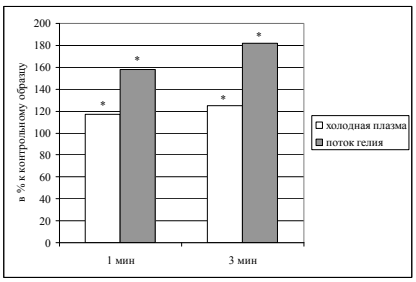


Рис. 3. Концентрация малонового диальдегида в плазме крови при ее обработке холодной плазмой и гелиевым потоком (обозначения аналогичны рис. 1)

Эти результаты находят подтверждение и в динамике концентрации вторичного продукта липопероксидации – малонового диальдегида (рис. 3). Выявлено, что обработка цельной крови холодной плазмой *in vitro* обеспечивает относительно небольшое нарастание уровня данного метаболита как при 1-минутном, так и при 3-минутном воздействии рассматриваемого фактора (увеличение концентрации малонового диальдегида на 17 и 25% по сравнению с образцом, с которым не проводили никаких манипуляций; *p<0,05* для обоих случаев). В то же время применение гелиевого потока в существенно большей степени повышает концентрацию соединения в плазме крови (на 58 и 82% при длительности обработки 1 и 3 минуты соответственно; *p<0,05*). Это позволяет характеризовать воздействие гелиевого потока как прооксидантное.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что холодная гелиевая плазма и неионизированный поток гелия оказывают модифицирующее влияние на окислительный метаболизм крови при обработке последней в условиях *in vitro*. Для холодной плазмы оно проявилось в преимущественно антиоксидантном эффекте, тогда как у потока гелия обнаружено выраженное прооксидантное действие.

Литература

1. Алейник А.Н. Плазменная медицина: учебное

References

Aleynik AN. Plazmennaya meditsina: uchebnoe poso-

пособие. Томск: Изд-во ТПУ, 2011. 45 с.

2. Лапитан Д.Г. Медико-физические аспекты стимуляции микроциркуляции крови оксидом азота при лечении заболеваний ЛОР-органов // Медицинская физика. 2012. №1. С. 61–68.

3. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Ванин А.Ф. Исследование продуктов от терапевтического аппарата для получения NO-содержащей холодной плазмы // Медицинская физика. 2012. №4. С. 80–86.

4. Alkawareek M.Y., Gorman S.P., Graham W.G., Gilmore B.F. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma // Int J. Antimicrob. Agents. 2014. Vol. 43. P. 154–160.

5. Alshraiedeh N.H., Higginbotham S., Flynn P.B. Eradication and phenotypic tolerance of Burkholderia cenocepacia biofilms exposed to atmospheric pressure non-thermal plasma // Int. J. Antimicrob. Agents. 2016. Vol. 47. P. 446–450.

6. Butscher D., Zimmermann D. Plasma inactivation of bacterial endospores on wheat grains and polymeric model substrates in a dielectric barrier discharge // Food Control. 2016. Vol. 60. P. 636–645.

7. Dobrynin D., Fridman D., Friedman G., Fridman A. Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue // New J. Phys. 2009. Vol. 11. P. 1–26.

8. Duske K., Wegner K., Donnert M. Comparative in vitro study of different atmospheric pressure plasma jets concerning their antimicrobial potential and cellular reaction // Plasma Process Polym. 2015. Vol. 12. P. 1050–1060.

9. Ermolaeva S.A., Varfolomeev A.F., Chernukha M. Yu. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds // J. Med. Microbiol. 2011. Vol. 60. P. 75–83.

10. Flynn P.B., Busetti A., Wielogorska E. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 26320.

11. Kong M.G., Kroesen G., Morfill G. Plasma medicine: an introductory review // New J. Phys. 2009. Vol. 11. P. 115012

12. Laroussi M. Low-temperature plasmas for medicine? // IEEE Trans. Plasma Sci. 2009. Vol. 37. P. 714–725.

13. Scholtz V. Nonthermal plasma - A tool for decontamination and disinfection // Biotechnol. Adv. 2015. Vol. 33, N6. P. 1108–1119.

14. Stoffels E., Sakiyama Y., Graves D.B. Cold atmospheric plasma: charged species and their interactions with cells and tissues // IEEE Trans. Plasma Sci. 2008. Vol. 36. P. 1441–1457.

15. Wiegand C., Fink S., Beier O. Dose- and Time-Dependent Cellular Effects of Cold Atmospheric Pressure Plasma Evaluated in 3D Skin Models // Skin Pharmacol. Physiol. 2016. Vol. 29. P. 257–265.

bie [Plasma Medicine: A Training Manual]. Tomsk: Izd-vo TPU; 2011. Russian.

Lapitan DG. Mediko-fizicheskie aspekty stimulyatsii mikrotsirkulyatsii krovi oksidom azota pri lechenii zabolevaniy LOR-organov [Medico-physical aspects of stimulation of blood microcirculation with nitric oxide in the treatment of diseases of the ENT organs]. Meditsinskaya fizika. 2012;1:61-8. Russian.

Martusevich AK, Peretyagin SP, Vanin AF. Issledovanie produktov ot terapevticheskogo apparata dlya polucheniya NO-soderzhashchey kholodnoy plazmy [Study of products from a therapeutic device to produce NO-containing cold plasma]. Meditsinskaya fizika. 2012;4:80-6. Russian.

Alkawareek MY, Gorman SP, Graham WG, Gilmore BF. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma. Int J. Antimicrob. Agents. 2014;43:154-60.

Alshraiedeh NH, Higginbotham S, Flynn PB. Eradication and phenotypic tolerance of Burkholderia cenocepacia biofilms exposed to atmospheric pressure non-thermal plasma. Int. J. Antimicrob. Agents. 2016;47 :446-50.

Butscher D, Zimmermann D. Plasma inactivation of bacterial endospores on wheat grains and polymeric model substrates in a dielectric barrier discharge. Food Control. 2016;60:636-45.

Dobrynin D, Fridman D, Friedman G, Fridman A. Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue. New J. Phys. 2009;11:1-26.

Duske K, Wegner K, Donnert M. Comparative in vitro study of different atmospheric pressure plasma jets concerning their antimicrobial potential and cellular reaction. Plasma Process Polym. 2015;12:1050-60.

Ermolaeva SA, Varfolomeev AF, Chernukha MYu. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds. J. Med. Microbiol. 2011;60:75-83.

Flynn PB, Busetti A, Wielogorska E. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma. Sci. Rep. 2016;6:26320.

Kong MG, Kroesen G, Morfill G. Plasma medicine: an introductory review. New J. Phys. 2009;11:115012.

Laroussi M. Low-temperature plasmas for medicine? IEEE Trans. Plasma Sci. 2009;37:714-25.

Scholtz V. Nonthermal plasma - A tool for decontamination and disinfection. Biotechnol. Adv. 2015;33(6):1108-19.

Stoffels E, Sakiyama Y, Graves DB. Cold atmospheric plasma: charged species and their interactions with cells and tissues. IEEE Trans. Plasma Sci. 2008;36:1441-57.

Wiegand C, Fink S, Beier O. Dose- and Time-Dependent Cellular Effects of Cold Atmospheric Pressure Plasma Evaluated in 3D Skin Models. Skin Pharmacol. Physiol. 2016;29:257-65.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 167–170

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 167–170

УДК: 616.12-008.331.1 DOI: 10.12737/article_59c4aa492da989.04741391

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ У СПОРТСМЕНОВ СИЛОВЫХ ВИДОВ СПОРТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.Б. МИРОШНИКОВ, А.В. СМОЛЕНСКИЙ, О.И. БЕЛИЧЕНКО

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодёжи и туризма, Сиреневый бульвар, дом 4, Москва, 105122, Россия

Аннотация. Молодые конкурентоспособные спортсмены силовых видов спорта, особенно атлеты тяжелых весовых категорий, имеют повышенную массу тела. Антропометрические данные, индексы состава тела и их связь с повышенным артериальным давлением и метаболическими нарушениями сердечно-сосудистой системой изучаются в данном исследовании.

Ключевые слова: силовые виды спорта, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь.

ANTHROPOMETRIC INDICES IN SPORTSMEN OF FORCES OF SPORTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A.B. MIROSHNIKOV, A.V. SMOLENSKY, O.I. BELICHENKO

Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, Lilac Boulevard, Building 4, Moscow, 105122, Russia

Abstract. Young competitive sportsmen of power sports, especially athletes of heavy weight categories, have an increased body weight. Anthropometric data, body composition indices and their association with increased blood pressure and metabolic disturbances in the cardiovascular system are studied in this research.

Key words: power sports, arterial hypertension, hypertension.

Актуальность. Известно, что ожирение, является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. За последние тридцать лет показатели ожирения постоянно увеличивались с распространением во всем мире, которое почти удвоилось между 1980 и 2014 гг. [14]. В 2014 г. 39% взрослых в возрасте 18 лет и старше (38% мужчин и 40% женщин) имели избыточный вес [9]. Ожирение является достаточно распространенным явлением во всем мире, которое способствует развитию сердечнососудистых заболеваний, различных видов рака, инсультов, инфарктов и ранней смерти [1]. Спортсмены силовых видов спорта, в том числе: дзюдоисты, бодибилдеры, пауэрлифтеры, тяжелоатлеты футболисты (американский футбол) и регбисты, часто намеренно пытаются увеличить свою массу тела, потому что это существенно влияет на их спортивный результат [4]. Многие исследователи сообщили, что спортсмены, выступающие в тяжелой весовой категории, имеют высокий кардиометаболический риск по сравнению с атлетами низкой весовой категории, хотя они активно участвуют в спортивной деятельности [5-7,12].

Индекс массы тела (ИМТ) и показатели *окружности талии* (ОТ) широко используются для определения абдоминального ожирения и рисков развития кардиометаболических заболеваний [20]. Тем не менее, индексы ИМТ и ОТ не могут фиксировать непосредственно жировую ткань, поэтому они не являются лучшими предикторами гипертонии, диабета и дислипидемии [2,15]. Процент подкожно-жировой ткани, висцерально-жировой ткани и «*Fat Mass Index*» (*FMI*) является лучшим предиктором гипертонии и заболеваний сердечнососудистой системы [3,16]. Роль мышечной массы и индексов ее отражающих, например, «*Fat Free Mass Index*» (*FFMI*) [18] в патогенезе гипертонической болезни у гипертензивных спортсменов недостаточна изучена. На основании анализа проблемной ситуации, данных литературных источников, а также запросов тренеров – препо-

давателей лечебной физической культуры, и врачей спортивной медицины была поставлена цель исследования.

Цель исследования – определить индексы антропометрии гипертензивных спортсменов силовых видов спорта.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи исследования:

1. Изучить антропометрические индексы, которые коррелируют с повышенным артериальным давлением и риском метаболических нарушений сердечно-сосудистой системы в мировой литературе;
2. Провести анализ состава тела гипертензивных спортсменов силовых видов спорта.

Материалы и методы исследования.

Методы исследования:

1. Анализ и обобщение мировой научной литературы;
2. Биоимпедансный анализ состава тела;
3. Методы математической статистики.

Организация исследования. Исследования проводились на базе ФГБУО ВПО «Российский Университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма» (РГУФКСМиТ) г. Москва. Тестирование испытуемых осуществлялось в лаборатории НИИ Спортивной медицины РГУФКСМиТ. В исследовании приняли участие 56 мужчин-спортсменов силовых видов спорта (тяжелая атлетика, пауэрлифтинг). Средний возраст спортсменов составил 23,4±2,5 года, уровень спортивного мастерства — *кандидаты в мастера спорта* (КМС) и *мастера спорта* (МС). Все участники исследования дали информированное согласие на участие в эксперименте, согласно этическим стандартам 2016 г. [11]. У всех спортсменов до и после исследования проводился комплекс обследований, включающий: опрос, осмотр, измерение *артериального давления* (АД), биоимпедансный анализ состава тела (процент мышечной и *подкожно-жировой ткани* (ПЖТ)), изучение параметров АД, расчет весоростовых индексов: ИМТ, *FMI* и *FFMI*. Индексы *FMI* и *FFMI* рассчитывались по формулам: *FMI* (кг/м^2)=жировая масса (кг)/рост^2 (м)^2 и FFMI (кг/м^2) = обезжиренная масса тела (кг)/рост^2(м)^2 [18]. Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows* (*StatSoft Inc., USA*). Количественные переменные описывались числом участников анкетирования, *средним арифметическим значением* (*M*). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Достоверность различий выборочных средних двух совокупностей определялась по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В результате обследования спортсменов силовых видов спорта были получены следующие показатели состава тела и артериального давления (табл.).

Таблица

Показатели состава тела и артериального давления у спортсменов

ИМТ (кг/м^2)	ПЖТ (%)	FMI (кг/м^2)	FFMI (кг/м^2)	САД (мм.рт.ст.)	ДАД (мм.рт.ст.)
31,7±2,5	27,2±6,9	8,6±1,4	22,5±2,2	148,3±9,4	87,3±6,7

Результаты обследования спортсменов силовых видов спорта показывают, что индексы состава тела существенно превышают допустимые значения. Стандартная классификация ИМТ используемая в этом исследовании, которую приняла *Всемирной Организацией Здравоохранения* (ВОЗ) для населения мира показывает, что индекс Кетле соответствует категории «Ожирение» [19]. Метанализ, 2013 года, включивший в себя данные 2.88 миллиона пациентов показал, минимальную смертность у пациентов с ИМТ в диапазоне 25-30 кг/м^2 и рост сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов, превышающих эти значения [10]. *Sudipta Ghosh* и соавт. [17] показали прямую корреляцию индексов *FMI* и *FFMI* с повышенным артериальным давлением, что отмечается и у спортсменов силовых видов спорта в нашем исследовании. В соответствии с Американской Кардиологической Ассоциацией (2005 год), спортсмены попадают в категорию «Гипертензия». Учитывая ожирение как изменяемый фактор риска гипертонии и зависимого веса тела снижения связей между ожирением и гипертонией, мы предполагаем, что уменьшение жирового компонента и поддержание аэробной работоспособности может быть более актуальным и полезным для предотвращения гипертонии и других заболеваний, связанных с ожирением у спортсменов силовых видов спорта. Накопленные научные данные свидетельствуют о парадоксальной роли ожирения в заболеваниях сердечно-сосудистой системы и общей смертности у пациентов с из-

быточным весом и умеренно ожирением, чем у людей с нормальным весом тела [13].

Выводы. Анализ и обобщение литературных источников показал, что связь индексов антропометрии и повышенного давления у спортсменов силовых видов спорта недостаточно изучена.

Исследование молодых спортсменов силовых видов спорта (23,4±2,5 года) с высокими показателями индексов ожирения показали, что имеют больший риск развития гипертонической болезни. Более того, различающая способность каждого индекса ожирения для гипертонии последовательно уменьшается с весовой категорией. Индексы *FMI* и *FFMI* могут быть лучшими предикторами в диагностике гипертонии для спортсменов более высоких весовых категорий. Подростки и молодые спортсмены должны быть информированы в предупреждении гипертонии путем контроля избыточного веса тела и подкожно-висцерального жира. Индексы антропометрии и их связь с артериальным давлением и метаболическими нарушениями сердечно-сосудистой системы нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Мирошников А.Б., Смоленский А.В. Физическая активность при коррекции веса тела: фокус на мышцы и жировую ткань (обзор литературы) // Терапевт. 2017. № 8. С. 4–9.

2. Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis // Obes. Rev. 2012. Vol. 13, №3. P. 275–286.

3. Association of visceral and total body fat with hypertension and prehypertension in a middle-aged Chinese population / Wang Z., Zeng X., Chen Z. [et al.] // J. Hypertens. 2015. Vol. 33, № 8. P. 1555–1562.

4. Berglund L., Sundgot-Borgen J,, Berglund B. Adipositas athletica: a group of neglected conditions associated with medical risks // Scand J Med Sci Sports. 2011. Vol. 21, № 5. P. 617–624.

5. Borchers J.R., Clem K.L., Habash D.L., Nagaraja H.N., Stokley L.M., Best T.M. Metabolic syndrome and insulin resistance in division 1 collegiate football players // Med Sci Sports Exerc. 2009. Vol. 41, №12. P. 2105–2010.

6. Bosch T.A., Burruss T.P., Weir N.L., Fielding K.A., Engel B.E., Weston T.D. Abdominal body composition differences in NFL football players // J Strength Cond Res. 2014. Vol. 28, № 12. P. 3313–3319.

7. Cardiometabolic abnormalities in current National Football League players / Selden M.A., Helzberg J.H., Waeckerle J.F., Browne J.E., Brewer J.H., Monaco M.E. [et al.] // Am J Cardiol. 2009. Vol. 103, №7. P. 969–971.

8. Despres J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome // Nature. 2006. Vol. 444(7121). P. 881–887.

9. Energy balance and obesity: what are the main drivers? / Romieu I., Dossus L., Barquera S., Blottière H.M., Franks P.W., Gunter M. [et al.] // Cancer Causes Control. 2017. Vol. 28. P. 247–258.

References

Miroshnikov AB, Smolenskiy AV. Fizicheskaya aktivnost' pri korrektsii vesa tela: fokus na myshtsy i zhirovuyu tkan' (obzor literatury) [Physical activity in correcting body weight: focus on muscle and adipose tissue (literature review)]. Terapevt. 2017;8:4-9. Russian.

Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes. Rev. 2012;13(3):275-86.

Wang Z, Zeng X, Chen Z, et al. Association of visceral and total body fat with hypertension and prehypertension in a middle-aged Chinese population, J. Hypertens. 2015;33(8):1555-62.

Berglund L, Sundgot-Borgen J, Berglund B. Adipositas athletica: a group of neglected conditions associated with medical risks. Scand J Med Sci Sports.2011;21(5):617-24.

Borchers JR, Clem KL, Habash DL, Nagaraja HN, Stokley LM, Best TM. Metabolic syndrome and insulin resistance in division 1 collegiate football players. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(12):2105-10.

Bosch TA, Burruss TP, Weir NL, Fielding KA, Engel BE, Weston TD. Abdominal body composition differences in NFL football players. J Strength Cond Res. 2014;28(12):3313-9.

Selden MA, Helzberg JH, Waeckerle JF, Browne JE, Brewer JH, Monaco ME, et al. Cardiometabolic abnormalities in current National Football League players. Am J Cardiol. 2009;103(7):969-71.

Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444(7121):881-87.

Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blottière HM, Franks PW, Gunter M, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? Cancer Causes Controlю 2017;28:247-58.

10. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2013. №309(1). P. 71–82.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71-82.

11. Harriss D.J., Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2016 Update // Int J Sports Med. 2015. Vol. 36. P. 1121–1124.

Harriss DJ, Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2016 Update. Int J Sports Med. 2015;36:1121-4.

12. Hiroko Murata, Satomi Oshima, Suguru Torii, Motoko Taguchi, Mitsuru Higuchi Characteristics of body composition and cardiometabolic risk of Japanese male heavyweight Judo athletes // Journal of Physiological Anthropology. 2016. Vol. 35. P. 10.

Hiroko Murata, Satomi Oshima, Suguru Torii, Motoko Taguchi, Mitsuru Higuchi Characteristics of body composition and cardiometabolic risk of Japanese male heavyweight Judo athletes. Journal of Physiological Anthropology. 2016;35:10.

13. Jicheng Jiang. Comparison of visceral and body fat indices and anthropometric measures in relation to untreated hypertension by age and gender among Chinese // International Journal of Cardiology. 2016. Vol. 219. P. 204–211.

Jicheng Jiang. Comparison of visceral and body fat indices and anthropometric measures in relation to untreated hypertension by age and gender among Chinese. International Journal of Cardiology. 2016;219:204-11.

14. Pedro González-Muniesa, Miguel-Angel Mártinez-González, Frank B. Hu. Obesity // Nature Reviews Disease Primers 3,15 June 2017, 1–18.

Pedro González-Muniesa, Miguel-Angel Mártinez-González, Frank B. Hu. Obesity. Nature Reviews Disease Primers 3,15 June 2017, 1-18.

15. Sayeed M.A., Mahtab H., Latif Z.A. Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. 2003. Vol. 29, №1. P. 1–10.

Sayeed MA, Mahtab H, Latif ZA. Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. 2003;29(1):1-10.

16. Sex differences in the contributions of visceral and total body fat to blood pressure in adolescence / Pausova Z., Mahboubi A., Abrahamowicz M. [et al.] // Hypertension. 2012. Vol. 59, №3. P. 572–579.

Pausova Z, Mahboubi A, Abrahamowicz M, et al. Sex differences in the contributions of visceral and total body fat to blood pressure in adolescence, Hypertension. 2012;59(3):572-9.

17. Sudipta Ghosh, Tasbulat Dosaev, Jai Prakash, Gregory Livshits Quantitative genetic analysis of the body composition and blood pressure association in two ethnically diverse populations. m J Phys Anthropol 2017; 1–14.

Sudipta Ghosh, Tasbulat Dosaev, Jai Prakash, Gregory Livshits Quantitative genetic analysis of the body composition and blood pressure association in two ethnically diverse populations. m J Phys Anthropol 2017; 1-14.

18. Vanltalie T.B., Yang U.M., Heymesfield S.B., Funk R.C., Boileau R.A. Height-normalized indices of the body's fat free mass and fat mass: Potentially useful indicators of nutritional status // American Journal of Clinical Nutrition. 1990. Vol. 52. P. 953–959.

Vanltalie TB, Yang UM, Heymesfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat free mass and fat mass: Potentially useful indicators of nutritional status. American Journal of Clinical Nutrition. 1990;52:953-59.

19. World Health Organization. (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee (Technical Report Series No. 854). Geneva: Author.

World Health Organization. (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee (Technical Report Series No. 854). Geneva: Author.

20. Zeng Q., He Y., Dong S. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist: height ratio for defining obesity in Chinese adults // Br. J. Nutr. 2014. Vol. 112, № 10. P. 1735–1744.

Zeng Q, He Y, Dong S. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist: height ratio for defining obesity in Chinese adults. Br. J. Nutr. 2014;112(10):1735-44.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 171–176
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 171–176

Раздел IV

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

УДК: 614.2:67:338 DOI: 10.12737/article_59c4abec61cb48.91514797

МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ И ПУТИ ЕГО ОПТИМИЗАЦИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Н.В. ЗЕЛЯЕВА[*], Е.А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВ[**], Н.И. ГУРВИЧ[**], И.А. КАМАЕВ[**], В.М. ЛЕВАНОВ[**], Л.Ш. ЗАГРАБЯН[**]

[*]ГБУЗ НО "Городская больница №28",
ул. Чаадаева, д. 7, г. Нижний Новгород, Нижегородская область, 603035, Россия
[**] ФГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России,
пл. Минина и Пожарского д.10/1, г. Нижний Новгород, Нижегородская область, 603005, Россия

Аннотация. В России отлаженная система медицинского обеспечения промышленных объектов к настоящему времени оказалась разрушенной, а количество медико-санитарных частей и врачей цеховой службы резко сократилось. Целью проводимого исследования стал анализ состояния медицинского обеспечения работников промышленных предприятий региона и разработка предложений по оптимизации профилактической составляющей медицинской помощи. Анализ структуры медицинского обслуживания показал, что в нем участвуют организации различной формы собственности: в большей степени – государственные и частные учреждения, и в меньшей степени – медицинские формирования предприятий, без должного соблюдения преемственности информации и ответственности за здоровье работающих. Современные медико-санитарные части ориентированы преимущественно на оказание амбулаторной помощи при заболеваниях и травмах, при этом профилактическая составляющая представлена преимущественно периодическими медицинскими осмотрами. Установлено, что проведение диспансеризации работающих возможно в медико-санитарных частях открытого типа, участвующих в территориальной программе государственных гарантий, однако численность этих учреждений не достаточна. Кроме того, по данным экспертного опроса, руководители медицинской службы предприятий по ряду причин считают проведение диспансеризации на базе медико-санитарных частей не рентабельным. Проведенный анализ медицинского обеспечения промышленных объектов позволил определить наиболее приемлемые в современных условиях варианты организации мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний для работников промышленных предприятий.

Ключевые слова: медицинское обеспечение, работники промышленных предприятий, периодические медицинские осмотры, диспансеризация, медико-санитарная часть.

MEDICAL CARE OF WORKERS OF INDUSTRIAL ENTERPRISES AND WAYS OF ITS OPTIMIZATION IN THE MODERN CONDITIONS

N.V. ZELYAEVA[*], E.A. PEREVEZENTSEV[**], N.I. GURVICH[**], I.A. KAMAEV[**], V.M. LEVANOV[**], L.SH. ZAGRABYAN[**]

[*]City hospital № 28, Chaadaeva street, 7, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod region, 603035, Russia
[**]Nizhny Novgorod State Medical Academy,
Minin and Pozharsky square, 10/1, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod region, 603005, Russia

Abstract. At present, a well-functioning system of medical support for workers in industrial enterprises in Russia has been destroyed, and the number of medical and sanitary units and doctors of the medical units has declined. The purpose of the study was to analyze the state of medical care for industrial workers in the

region and develop proposals for optimizing the preventive component of medical care. An analysis of the structure of medical care has shown that organizations of various forms of ownership participate in it: public and private institutions (to a greater extent) and medical institutions of industrial enterprises (to a lesser extent). Modern medical and sanitary units are mainly oriented to the provision of outpatient care for diseases and injuries, but preventive measures are mainly represented by periodic medical examinations.

The authors found that medical examinations can be conducted in open medical organizations participating in the territorial program of state guarantees, but the number of these medical institutions is not enough. In addition, according to expert opinion, the heads of the medical service of enterprises consider conducting medical examinations unprofitable on the basis of medical and sanitary units. Analysis of medical services of industrial facilities has made it possible to determine the most appropriate options for organizing measures to prevent noninfectious diseases for industrial workers in modern conditions.

Key words: medical care, industrial workers, periodic medical examinations, health care unit.

Введение. Ежегодно в Российской Федерации возрастает бремя экономических затрат общества на компенсационные выплаты, связанные с ухудшением здоровья работающих. Потери государства вследствие болезней, травм и преждевременной смертности работающего населения составляют 4-5% годового объема ВВП, при этом до 40% экономического ущерба обусловлено *временной нетрудоспособностью* (ВН) [12,14].

К концу 1990-х годов кризис в промышленности РФ вызвал сокращение на 63% числа *медико-санитарных частей* (МСЧ), которые являлись основным звеном в непрерывном процессе оказания медико-профилактической помощи работающим, коечный фонд МСЧ уменьшился на 73,8% (с 168 до 44 тыс. коек), а число занятых врачебных должностей сократилось в 3,1 раза (с 72 тыс. до 23 тыс.) [1,2,4]. В результате в настоящее время работники промышленности, находясь под комплексным воздействием общих и производственно обусловленных *факторов риска* (ФР), и в отсутствии адекватных профилактических мероприятий, представляют собой достаточно уязвимый контингент [4,6,13].

На территории Нижегородской области, как и по всей России, также происходило реформирование системы медицинского обслуживания работников промышленного сектора. После приватизации промышленных предприятий большая часть их медицинских формирований была реорганизована в территориальные медицинские учреждения, некоторые были ликвидированы, а остальные продолжили функционировать в структуре предприятий.

При этом большинство работников промышленности было передано на обслуживание в территориальные *медицинские организации* (МО) которые даже при наличии отделений цеховой службы не располагают соответствующей ресурсной базой для реализации прежних объемов медицинской помощи и не могут в полной мере обеспечить соблюдение основополагающих принципов организации медицинской помощи работникам промпредприятий, а именно: первоочередное обслуживание в специально выделенном подразделении МО; комплексное обследование и лечение на базе одного учреждения; максимальная приближенность медицинской помощи к месту работы; внедрение программ укрепления здоровья на рабочих местах в целях реализации стратегии профилактики в соответствии с рекомендациями ВОЗ [3,5,7,10].

Цель исследования – анализ состояния медицинского обеспечения работников промышленных предприятий региона и разработка предложений по оптимизации профилактической составляющей медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. Организация медицинского обеспечения промышленных предприятий Нижегородской области проведена с применением аналитических и экономических методов. Комплексное исследование ресурсов здравоохранения региона включало несколько этапов: анализ медицинских учреждений и кадров, участвующих в оказании медицинской помощи работникам промпредприятий; характеристику основных типов сохранившихся на предприятиях МСЧ (включая обслуживаемые контингенты, мощность, кадры, виды оказываемых услуг); нормативно-правовой регламент реализации *периодических медицинских осмотров* (ПМО) и диспансеризации работающего населения; анализ рынка услуг по проведению профилактических медицинских осмотров. На основании полученных

результатов разработаны предложения, направленные на повышение эффективности профилактики неинфекционных заболеваний и ассоциированных с ними затрат предприятий и государства. Апробация новой организационной формы комплексных профилактических медосмотров проведена на базе МСЧ двух промышленных предприятий машиностроительной отрасли г. Н. Новгорода (МСЧ ОАО «НМЗ» и МСЧ ПАО НАЗ «Сокол») и ГБУЗ «Городская больница № 28 г. Н. Новгорода».

Результаты и их обсуждение. Анализ состояния системы медицинского обеспечения промышленного сектора региона показал, что за последние 15 лет количество МСЧ сократилось на 71,4%, и в настоящее время в медицинском обслуживании работников промышленности участвуют медицинские организации различных форм собственности: государственные и муниципальные (бюджетные, казенные, автономные), а также негосударственные (ведомственные и частные).

В 2013 г., без учета ведомственных медицинских учреждений, на промпредприятиях региона функционировало только 8 МСЧ (из них 4 – на предприятиях машиностроения и металлообработки и 4 – на химических и нефтехимических предприятиях), 71 фельдшерских и врачебных *здравпунктов* (ЗП), 7 профилакториев.

Сохранившиеся МСЧ г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области – это негосударственные МО, большинство которых представляют собой организации открытого типа, обслуживающие не только работников предприятия и ветеранов производства, но и приписное население. Второй вид – это МСЧ предприятий закрытого типа, оказывающие медицинскую помощь исключительно работникам и ветеранам производства. По причине низкой рентабельности количество таких МСЧ с каждым годом сокращается: в 2013 г. на территории региона их было 4, в 2014 г. 2 из них изменили статус и стали МО открытого типа. Численность штатных единиц врачей в МСЧ и врачебных ЗП промпредприятий составила всего 63 чел. Расчетная численность обслуживаемых ими работников предприятий – 44,2 тыс. чел. [9].

Таким образом, сохранившиеся медицинские формирования обеспечивают врачебной медицинской помощью не более 15% работников из 266,6 тыс. населения региона, занятого в основных промышленных отраслях [11]. Остальные работники обслуживаются МО различных форм собственности (территориальные государственные и негосударственные), зачастую без должного соблюдения преемственности.

Диапазон медицинских услуг, предоставляемых на базе медицинских формирований промышленных предприятий Нижегородской области, зависит от их мощности и типа предприятия (открытое или закрытое). В МСЧ закрытого типа перечень предоставляемых медицинских услуг, как правило, минимальный. Эти организации ограничены в своей деятельности обслуживанием только целевого контингента работников, практически не имеют возможности предоставления платных услуг, и, соответственно, лишены собственных средств для развития материально-технической базы, роста объема и расширения ассортимента услуг. В МСЧ открытого типа спектр медицинских услуг обычно значительно шире, амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается по многим специальностям.

В имеющихся на предприятиях ЗП (в 80% случаев – фельдшерских) оказывается доврачебная помощь при травмах и неотложных состояниях, подготовка к ПМО и предрейсовые медицинские осмотры. В 2014 г. всего одна МСЧ сохранила в своей структуре стационар круглосуточного пребывания пациентов мощностью на 75 коек, в двух МСЧ предусмотрены дневные стационары.

При этом все медицинские формирования предприятий региона ориентированы преимущественно на оказание амбулаторной помощи при заболеваний и травмах, и в целях обеспечения работников полным объемом медицинской помощи предприятия обычно привлекают внешних контрагентов. Профилактическая составляющая медицинской помощи представлена в МСЧ только реализацией мероприятий ПМО.

В соответствии с действующей нормативно-правовой базой, выполнение ПМО и диспансеризации может осуществляться МО любой формы собственности (в том числе МСЧ), имеющими лицензию на проведение данных видов осмотров. Касательно возможности исполнения диспансеризации, необходимым условием является участие медицинских организаций в реализации *территориальной программы государственных гарантий* (ТПГГ) в части оказания первичной медико-санитарной помощи. Таким об-

разом, МСЧ открытого типа, имеющие приписное население и участвующие в ТПГГ, имеют право на проведение диспансеризации.

В настоящее время система *обязательного медицинского страхования* (ОМС) является преимущественным каналом финансирования *государственных бюджетных учреждений здравоохранения* (ГБУЗ) и весомым источником средств для МО негосударственной формы собственности. Среди последних, по сведениям территориального фонда ОМС, с каждым годом отмечается прирост организаций, участвующих в реализации ТПГГ. В 2012 г. из 435 медицинских организаций, работающих в системе ОМС, 12,6% имели негосударственную форму собственности, в 2014 г. их доля возросла до 17,7% [8].

Однако эта тенденция не коснулась участия в проведении диспансеризации. В настоящее время на территории области основными исполнителями медосмотров и диспансеризации остаются ГБУЗ. По данным региональных отраслевых распорядительных документов в 2012 г. из 87 медицинских организаций, участвующих в диспансеризации, негосударственных было 7, в том числе 3 МСЧ (в т.ч. 2 – предприятий авиа- и машиностроения). В 2014 г. в перечне из 82 участников осталось всего 4 негосударственных организации, в их числе только 1 МСЧ.

Выборочный опрос среди руководителей медицинской службы промышленных предприятий, в котором приняли участие 3 начальника и 4 заместителя начальника МСЧ показал, что отказ от проведения диспансеризации на собственной базе связан со следующими проблемами: с отсутствием лицензии на данный вид деятельности – 34,6% ответов, с организационными трудностями – 70,8%, с дополнительной статистической отчетностью – 36,4%, с недостатком соответствующего ресурсного и кадрового обеспечения – 82,3%, с нерентабельностью этой деятельности – 96,2%.

В итоге можно констатировать, что требования системы ОМС по оплате медицинских услуг, оказываемых по программам диспансеризации взрослого населения, правомочны и экономически обоснованы, но трудно выполнимы для МСЧ, не располагающих необходимыми ресурсами.

Вместе с тем, при проведении на собственной базе ПМО маломощные МСЧ испытывают схожие организационно-экономические проблемы, которые руководство предприятия зачастую решает посредством привлечения к этой деятельности внешних медицинских организаций и их мобильных формирований.

В последние годы в регионе появилось достаточно много частных медицинских организаций, которые по договорам возмездного оказания услуг с предприятиями активно берутся за проведение всех видов медицинских осмотров. Анализ реестра закупок медицинских услуг по ПМО за период 01.12.2014 г. - 31.05.2015 г. позволил определить рейтинг медицинских организаций-участников и победителей электронных торгов по Нижегородской области.

По данным полугодовой статистики на электронных площадках торгов по закупке медицинских услуг ПМО среди организаций-поставщиков доминируют негосударственные медицинские организации, их соотношение с государственными учреждениями здравоохранения представлено как 2,5:1. По рыночной активности (частота участия в торгах) в соотношении 2,2:1, и по количеству осуществленных закупочных процедур (частота побед в торгах) в соотношении 1,3:1 также лидируют частные клиники, центры и филиалы крупных сетевых компаний в совокупности с ведомственными медицинскими организациями.

Однако, если интерпретировать результаты проведенных торгов с точки зрения успешности участия в закупочных процедурах, можно видеть, что ГБУЗ, наряду с ведомственными организациями, находятся в выигрышном положении, так как они становятся победителями в 50,0%, а частные организации только в 19,8% случаев. Безусловно, данный показатель недостаточно информативен, так как результаты торгов зависят от многих факторов: количества поставщиков медицинских услуг данного вида на конкретной территории, их деловой репутации, известности и территориальной доступности, ценовой политикb, эластичности спроса, общих экономических факторов и др.

В то же время, проведенный анализ позволил определить растущую конкурентоспособность ГБУЗ и востребованность оказываемых ими медицинских услуг по проведению медицинских осмотров, что важно для разработки новых организационных форм медицинского обеспечения работников промышленного сектора.

Сопоставление объемов обследований и сроков проведения ПМО (приказ МЗ и СР РФ № 302 от 12.04.11 г.) и 1 этапа диспансеризации (приказ МЗ РФ № 36-ан от 03.02.15 г.) установило наличие дублирования по ряду позиций и совпадение осмотров по времени 1 раз в 6 лет.

В соответствии с разработанной коллективом авторов новой организационной формой предлагается комплексный медицинский осмотр, представляющий собой одновременное проведение ПМО и 1 этапа диспансеризации (профилактического осмотра) работников промышленных предприятий.

Ключевой момент в предложенной форме комплексных медицинских осмотров заключается в совмещении по времени и месту проведения обязательных ПМО и 1 этапа диспансеризации (профилактического осмотра) и предусматривает их проведение 1 раз в 2 года на базе единой МО.

Выводы:

1. За последние 15 лет количество медико-санитарных частей в России уменьшилось почти в 3 раза, что повлекло серьёзные изменения в системе медицинского обслуживания работников промышленных предприятий.

2. В Нижегородской области вследствие сокращения МСЧ на 71,4% в из медицинском обслуживании участвуют медицинские организации различных форм собственности, при этом единичные сохранившиеся МСЧ закрытого типа вынуждены прибегать к услугам внешних контрагентов ввиду ограниченности собственных ресурсов.

3. На рынке проведения ПМО и диспансеризации работающего населения основными исполнителями являются государственные бюджетные учреждения здравоохранения, что подтверждается и результатами электронных торгов.

4. Результаты проведённого анализа ситуации с оказанием услуг по ПМО и диспансеризации были использованы при разработке перспективной организационной формы – комплексных медицинских осмотров, совмещающих проведение ПМО и первого этапа диспансеризации, что позволяет исключить дублирование обследования и объективно учитывает социальные и экономические интересы всех вовлечённых сторон – государства, промышленных предприятий и самих работников.

Литература

1. Данилова Н.В. Вопросы сбережения трудовых ресурсов // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. №4. URL: http://vestnik.mednet.ru/ content/view/98/30/lang,ru. (Дата обращения: 22.08.2017).

2. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Несевря-Лебедева Н.А., Аминова А.И. Оптимизация программ дополнительного медицинского обследования работников промышленных предприятий при комплексном воздействии социальных и производственных факторов // Связь заболеваний с профессией с позиции доказательной медицины. Мат. Всерос. НПК,19-20 мая 2011, Казань / Под ред. акад. РАМН Н.Х. Амирова. Казань: КГМУ, 2011. С. 87–90.

3. Здоровье работающих: глобальный план действий на 2008-2017 гг. [Электронный ресурс] / ВОЗ.

4. Измеров Н.Ф. Актуализация вопросов профессиональной заболеваемости // Здравоохранение РФ. 2013. № 2. С. 14–16.

5. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Комитет экспертов Всерос. науч. общества кардиологов. М., 2011. 64 с.

References

Danilova NV. Voprosy sberezheniya trudovykh resursov [The issues of saving labor resources]. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [internet]. 2008[cited 2017 Aug 22];4:[about 8 p.]. Russian. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/98/30/lang,ru.

Zaytseva NV, Ustinova OYu, Nesevrya-Lebedeva NA, Aminova AI. Optimizatsiya programm dopolnitel'nogo meditsinskogo ob-sledovaniya rabotnikov promyshlennykh predpriyatiy pri kompleksnom vozdeystvii sotsial'nykh i proizvodstvennykh faktorov [Optimization of programs for additional medical examination of workers in industrial enterprises under the complex impact of social and production factors]. Svyaz' zabolevaniy s professiey s pozitsii dokazatel'noy meditsiny. Mat. Vseros. NPK,19-20 maya 2011, Kazan' / Pod red. akad. RAMN N.Kh. Amirova. Kazan': KGMU; 2011. Russian.

Health of workers: global action plan for 2008-2017. [Electronic resource] / WHO.

Izmerov NF. Aktualizatsiya voprosov professional'noy zabolevaemosti [Updating issues of occupational morbidity]. Zdravookhranenie RF. 2013;2:14-6. Russian.

Kardiovaskulyarnaya profilaktika. Natsional'nye rekomendatsii. Komitet ekspertov Vseros. nauch. obshchestva kardiologov [Cardiovascular prevention. National recommendations. Committee of Experts Vseros.

6. Кузьмин Ю.Ф. Основные направления организации медицинской помощи работникам промышленных предприятий. науч. ред. проф. В.О. Щепин. Екатеринбург: Центр уч. книга, 2004. 165 с.

Sci. Society of Cardiology]. Moscow; 2011. Russian.
Kuz'min YuF. Osnovnye napravleniya organizatsii meditsinskoy pomoshchi rabotnikam promyshlennykh predpriyatiy [The basic directions of the organization of medical aid to workers of industrial enterprises]. nauch. red. prof. V.O. Shchepin. Ekaterinburg: Tsentr uch. Kniga; 2004. Russian.

7. Московская декларация: материалы I глобальной Министерской конф. по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям (Москва, 28-29 апреля 2011 г.) [Электронный ресурс]. 7 с.

The Moscow Declaration: the materials of the First Global Ministerial Conference. For a healthy lifestyle and non-infectious diseases (Moscow, April 28-29, 2011) [Electronic resource]. Russian

8. О взаимодействии государственных бюджетных учреждений здравоохранения Нижегородской области с медицинскими организациями негосударственной формы собственности, участвующими в реализации территориальной программы ОМС в 2015 году: приказ МЗ Нижегородской области № 3070 от 25.12.14 г.

On the interaction of state budgetary health institutions of Nizhny Novgorod region with medical organizations of non-state ownership, participating in the implementation of the territorial program of compulsory medical insurance in 2015: the order of the Ministry of Health of Nizhny Novgorod region No. 3070 of 25.12.14.

9. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2013 год: сб. статей / Под ред. А.А. Коновалова, Л.Е. Вареновой. Н. Новгород, 2012. 207 с.

Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya Nizhegorodskoy oblasti za 2013 god [The main indicators of public health and the activities of health institutions in the Nizhny Novgorod region in 2013]. sb. statey. Pod red. A.A. Konovalova, L.E. Varenovoy. - N. Novgorod; 2012. Russian.

10. Последующие меры в контексте политической декларации Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними: мат. 66-й сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения.

Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases [Electronic Resource]: 66th World Health Assembly. Russian.

11. Сведения о численности населения Нижегородской области, занятого в экономике / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Нижегородской области // Нижегородская область в цифрах. 2015 г..

Information on the population of the Nizhny Novgorod region, engaged in the economy. Territorial Authority of the Federal Service of State Statistics for the Nizhny Novgorod Region. Nizhny Novgorod Region in Figures. 2015. Russian.

12. Стародубов В.И. Сохранение здоровья работающего населения – одна из важнейших задач здравоохранения // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 1. С. 1–8.

Starodubov VI. Sokhranenie zdorov'ya rabotayushchego naseleniya – odna iz vazhneyshikh zadach zdravookhra-neniya [Preserving the health of the working population is one of the most important tasks of public health]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2005;1:1-8. Russian.

13. Фурман В.Ю., Колетова М.В. Оценка эффективности существующей системы промышленной медицины // Инновационные технологии в организации, экономике и управлении здравоохранением в Уральском регионе: сб. науч. трудов. Екатеринбург, 2008. С. 178–183.

Furman VYu, Koletova MV. Otsenka effektivnosti sushchestvuyushchey sistemy promyshlennoy meditsiny. Innovatsionnye tekhnologii v organizatsii, ekonomike i upravlenii zdravookhraneniem v Ural'skom regione: sb. nauch. trudov [Evaluation of the effectiveness of the existing system of industrial medicine. Innovative technologies in organization, economics and health management in the Urals region: Sat. Sci. Works]. Ekaterinburg; 2008. Russian.

14. Economic consequences of noncommunicable diseases and injuries in the Russian Federation [Digital resource] / Suhrcke, M. et al.; European Observatory on Health Systems and Policies. WHO, 2007. 71 p.

Economic consequences of noncommunicable diseases and injuries in the Russian Federation [Digital resource]. Suhrcke M. et al.; European Observatory on Health Systems and Policies. WHO; 2007.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 177–183

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 177–183

УДК: 331.4 DOI: 10.12737/article_59c4acf6c25883.36634336

ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ ИНТЕГРАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА, КАК ИНСТРУМЕНТА РЕФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ ТРУДА И СОЦИАЛЬНОГО СТРАХОВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.Г. ХРУПАЧЕВ[*], А.А. ХАДАРЦЕВ[**], И.А. КАБАНОВ[***]

[*]ТРО МОО «АМТН», ул. Смидович, 12, Тула, 300028, Россия
[**]ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия
[***]ООО «Кирпичный завод «Браер»,
ул. Кирпичная, д. 1А, пос. Обидимо, Ленинский район, Тульская область, 301132, Россия

Аннотация. В статье проанализирована работоспособность человека на производстве и ее зависимость от внешних и внутренних факторов. Констатировано отсутствие методологии количественной оценки производственного риска, его структуры, признанной государством. Определены требования к показателю профессионального здоровья работника, установлена структура экономического ущерба. Показано отсутствие понятийного аппарата по отношению к профессиональному здоровью, выявлена связь демографических показателей с определением сроков трудового долголетия. Установлена значимость применения двух взаимозаменяющих документов – МКБ-10 и МКФ ВОЗ. Установлена четкая интегральная структура профессионального риска, являющаяся научным базисом разработки универсального социально-экономического показателя ущерба здоровью. Определена возможность перехода от статистической парадигмы охраны труда к социально-экономической концепции продления трудового долголетия.

Ключевые слова: профессиональный риск, работоспособность, трудовое долголетие, безопасный трудовой стаж.

JUSTIFICATION OF THE NEW INTEGRATED STRUCTURE OF PROFESSIONAL RISK AS A TOOL FOR REFORMING THE LABOR PROTECTION SYSTEM AND SOCIAL INSURANCE IN THE RUSSIAN FEDERATION

A.G. KHRUPACHEV[*], A.A. KHADARTSEV[**], I.A. KABANOV[***]

[*]Tula Regional Branch of the Interregional Public Organization "Academy of Medical and Technical Sciences", Smidovich str., 12, Tula, 300028, Russia
[**]Medical Institute, Tula State University", Smidovich str., 12, Tula, 300028, Russia
[***]LLC "Brick plant BRAER", Rirpichnaya str., 1A, Obidimo, Leninsky district,vil. Tula region, 301132, Russia

Abstract. The article analyzes the working capacity of a person in production and its dependence on external and internal factors. The authors state the absence of a methodology for the quantitative assessment of production risk, its structure recognized by the state. The requirements to the indicator of the worker's professional health are defined. The structure of economic damage is established. The absence of a conceptual apparatus in relation to professional health is shown, the connection of demographic indicators with the definition of the terms of labor longevity is revealed. It was found the importance of using two interchangeable documents - ICD-10 and the ICF of WHO, as well as a clear integral structure of occupational risk, which is the scientific basis for the development of a universal socio-economic indicator of health damage. The possibility of transition from the statistical paradigm of labor protection to the socio-economic concept of extending labor longevity is determined.

Key words: professional risk, working capacity, working longevity, safe work experience.

После принятия в 2012 году федерального закона «О специальной оценке условий труда», предполагалось, что он станет действенным механизмов экономического стимулирования работодателей к улучшению условий труда и повышению эффективности финансового обеспечения предупредительных мер. В результате введения дифференцированного тарифа страхового взноса, который работодатели платят в Пенсионный фонд, по понятной пропорции: *чем опаснее условия труда, тем выше тариф,* и наоборот, если повысится эффективность разрабатываемых на предприятиях мероприятий, то уменьшится количество рабо-

тающих в неблагоприятных условиях труда. По прошествии 4 лет, желаемого результата достичь не удалось. Наоборот, за это время текущие проблемы *пенсионного фонда* (ПФ), как и *фонда социального страхования* (ФСС) только накопились. В этих условиях самым обсуждаемым стал вопросом об увеличении пенсионного возраста. На всех уровнях приводится множество аргументов в пользу принятия такого решения, но, при этом, забывается один нюанс – *а какими остатками профессионального здоровья работников, достигших пенсионного возраста, будет обеспечиваться желаемый экономический рост?* Брижит Тобес в своем выступлении «Право на здоровье: теория и практика» (ВОЗ, 2006) связала понятие здоровье с понятием надежности. С этим нельзя не согласиться, ведь именно надежность функционирования органов и систем организма отражает способность человека к полноценному труду. Поэтому, получить желаемые экономические показатели, за счет увеличения пенсионного возраста проблематично, по одной простой причине: **работоспособность человека** – *способность, определяемая возможностью физиологических и психических функций организма, которая характеризует его возможности по выполнению конкретного количества труда (работы) заданного качества за определенный интервал времени,* [1]. постоянно изменяется, в зависимости от влияния показателей функциональных сдвигов в организме, связанных с особенностями действия факторов производственной среды и трудовой деятельности [5]. А так как, сегодня отсутствует не только пригодная для практического применения методология количественной оценки профессионального риска, но и базисный элемент, необходимый для ее разработки (*признанная на государственном уровне структура профессионального риска*), то ответа на вопрос о показателях здоровья трудовых контингентов при достижении ими пенсионного возраста, нет. Сегодня, практически невозможно найти людей пожилого возраста без признаков дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, с нормальным артериальным давлением, здоровых [16]. Таким образом, здоровье работника является не только объективным состоянием его организма, но и показателем социальной и экономической ценности для общества – государственным достоянием.

Универсальность применения показателя здоровья работника, для количественной оценки профессионального риска, заключается в том, что он единообразно описывает качественные и количественные характеристики социального и экономического ущерба, наносимого личности и обществу в результате неблагоприятных условий труда. При этом рассматривать их в отрыве друг от друга неверно, как методически, так и с практической точки зрения, т.к. каждый из них содержит в себе ярко выраженные компоненты другого:

– *социальный показатель,* как инструмент управления охраной труда, должен описывать не только параметр состояния системы, но давать *оценку* состояния и динамику эффектов ее развития в ответ на величину затрат, направленных на *сохранения жизни и здоровья работника*;

– экономический показатель отражают монетарные затраты производства, которые свидетельствуют об успехе реализуемой политики предприятия в направлении *сохранения жизни и здоровья работника*, или её провале, в виде приспособления к существующим обстоятельствам.

Кроме того, показатель здоровья работника, как количественная характеристика профессионального риска, позволяет наиболее полно описать состояние и структуру социальных и экономических объектов исследований в сфере ОТ. Применительно к нашему случаю *социальным объектом* являться каждый отдельный человек или группа людей, из числа занятых в трудовом процессе [15]. В свою очередь, интересующий нас **социальный показатель должен** *описывать качественные и количественные характеристики отдельных свойств и состояний* ***социальных объектов,*** *совокупность которых отражает их существенные особенности в статике и динамике профессиональной деятельности* [20]. Такой, существенной особенностью работника, как отдельного социального объекта, является показатель его профессионального здоровья – *свойство организма сохранять необходимые компенсаторные и защитные механизмы, обеспечивающие профессиональную надежность, и работоспособность во всех условиях деятельности, и обеспечивающее не только профессиональное долголетие, но и максимальную продолжительность жизни* [3, 11].

Таким образом, изменение состояния здоровья работника в процессе трудовой деятельности, является тем искомым социальный показателем профессионального риска, *ущерб от которого выражается: в росте смертности и заболеваемости; утраты трудоспособности; снижения уровня жизнеобеспечения, а также проявления озабоченности и тревоги у индивидуума по поводу возможного здоровья.*

В то же время, работники, как социальные объекты, одновременно являются и экономи-

ческими объектами исследования, т.к. представляют экономическую сторону интересов предприятия, в виде непосредственных *объектов социального страхования* [12]. А экономический ущерб, наносимый, изучаемым нами социальным объектам, в настоящее время представлен двумя видами монетарных компенсаций за причиненный вред в виде:

– *реальных сумм денежного эквивалента, за ущерб здоровью работника в результате травм на производстве и профессиональных заболеваний, в рамках ст.3 ФЗ 125 о социальном страховании;*

– *стоимостных показателях льгот и компенсаций, предоставляемых работникам за работу во вредных, тяжелых и опасных условиях труда, согласно ст. 226 ТК РФ.*

Таким образом, один и тоже социальный показатель – *профессиональное здоровье*, экономически оценивается двумя разными законодательными актами, в результате чего социальный статус потерпевших от травм и профзаболеваний, принципиально отличается от статуса тех, кто утратил здоровье за время работы во вредных и тяжелых условиях труда, а проявилось это, у них, после окончания трудовой деятельности. Такое социальное неравенство сложилось годами из-за того, что существующие документы нормативно-правовой базы охраны труда и оценки профессионального риска, не гармонизированы между собой в своем основном компоненте – понятийном аппарате. Дело в том, что для решения практических задач по охране здоровья работающих, с применением методологии риска, каждый нормативно-правовой акт был разработан с целью реализации алгоритма, концептуально изложенного в смысловом описании его базового показателя – *профессионального риска*.

Так, действующая в соответствие ТК РФ система социального страхования работников (ФЗ №125), базируется на одно компонентной, проявленной структуре профессионального риска, ограниченной рамками исследования случайных событий: производственных травм и профессиональных заболеваний. Такое восприятие профессионального риска, в основу которого, заложена только его вероятностная сущность, не соответствует описанию профессионального риска, принятого в руководящих документах МОТ и ВОЗ, и в разработанных на их методической базе российских стандартах безопасности труда и оценки риска. В частности единый российско-международный стандарт ГОСТ Р 54934-2012/OHSAS 18001:2001 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья», описывает риск, как *сочетание вероятности события или воздействия, и* ***тяжести травмы или ухудшения здоровья****, которые вызваны этим событием или воздействием.* Необходимо заметить, что в данном стандарте вместо профессионального заболевания применено более широкое понятие – *ухудшение здоровья*, что, как мы увидим дальше, имеет принципиальное, стратегическое значение, для решения целевой задачи обеспечения безопасности человека в производственной среде.

Вторым, важным предметом анализа, является понятие – *охрана труда* (ОТ). Его расхожее применение, «замыленное» на протяжении многих десятилетий, привело к тому, что общество перестало задумываться о той глубокой методологической сущности, которая скрыта в нем. Согласно международному Руководству по системам управления охраной труда МОТ-СУОТ 2001 и российскому ГОСТу 12.0.230-2007 ССБТ, система управления ОТ представляет собой *набор взаимосвязанных или взаимодействующих между собой элементов, устанавливающих политику и цели по охране труда*. Поэтому, наверное, трудно организовать функционирование такой системы, если в самом определении – ***охрана труда***, существуют принципиальные различия.

Трудовой кодекс РФ рассматривает ОТ, как *систему* ***сохранения жизни и здоровья*** *работника*.

А согласно п.2.3.19. ГОСТа 2.12.002 ССБТ, ОТ – это *вид деятельности, направленный на* ***сохранение трудоспособности*** *наемного работника.*

Признание равноценными решение задач: в одном случае – охраны жизни и здоровья, а в другом – трудоспособности, создало прецедент избирательного права признания потерпевшими на производстве представителей различных, профессиональных групп работников, единообразно застрахованных в рамках ФЗ №125, но, согласно этому же закону, возмещения за причиненный вред полагаются лишь тем, кто утратил ***трудоспособность***.

Дело в том, что здоровье и трудоспособность – это два не равноценных медико-биологических понятия, характеризующих состояние организма человека в определенных условиях. Выполненный анализ имеющихся определений здоровья, предложенных и обоснованных специалистами ВОЗ и МОТ, позволил сформулировать следующее обобщающее определение: *здоровье человека – это процесс сохранения и развития его психических и физиологических качеств, оптимальной работоспособности и социальной активности при максимальной продолжительности жизни.*

Существующая система социального страхования ограничивает понятие утраты здоровья работника, лишь уровнем временной, или стойкой утраты ***трудоспособности*** в результате несчастного случая на производстве, или профессионального заболевания (ст. 3 ФЗ 125). Таким образом, федеральный закон страхует трудоспособность – как *способность человека, удовлетворять потребности работодателя в замене функций производственного процесса трудовыми функциями* [1, п. 2.1.22.]. Такой подход не соответствует современным требованиям, предъявляемым к профессиональному здоровью, изложенным в Концепции Глобального плана действий *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ) по охране здоровья работающих на 2008-2017 г.г., которая базируется на фундаментальном положении: *условия труда на рабочем месте не должны приводить к ухудшению здоровья и благополучия*. При этом, в качестве приоритетного критерия профессионального здоровья исследователи рассматривают **работоспособность** [19], которая определяется как *«максимально возможная эффективность деятельности специалиста обусловленная функциональным состоянием его организма с учетом его физиологической стоимости»* [2,6,14,18].

Показателем профессионального риска, в результате работы в неблагоприятных условиях труда, является ущерб здоровью, который характеризуется набором частных показателей: *заболеваемость, инвалидизация* (не по показателям профзаболеваний) *и преждевременная смертность в трудоспособном возрасте*, как результат неспецифического влияния вредных факторов производственной среды в различных стаже-возрастных группах. Дело в том, что сроки реализации профессиональных рисков здоровью очень дифференцированы. Если для производственных травм и острых профессиональных заболеваний это – дни, недели, месяцы, то для хронических профессиональных заболеваний и профессионально обусловленных заболеваний это годы [4]. При этом, до настоящего времени, диагностика производственно-обусловленных заболеваний вызывает большие трудности, т.к. она возможна при массовых, групповых исследованиях лиц, работающих в одинаковых условиях труда, у которых развиваются похожие заболевания. Кроме того, прогнозы риска по статистике болезней не могут обладать свойствами «до опыта» – необходимо вначале накопить факты заболеваний, что не всегда гуманно и практично для разработки мер профилактики. А критерии для дифференциации личного потенциала здоровья работника в конкретных условиях труда и оценки допустимой продолжительности трудового стажа, законодательно не определены и не разработаны.

Тем не менее, подходы к решению вопроса о продолжительности трудового долголетия людей в разных профессиях, в том числе и у индивидуумов были сформулированы еще в самом начале прошлого столетия виднейшими гигиенистами того времени (Н.А. Семашко, Н.А. Вигдорчик, *Bienkowski* и др.). Сроки трудового долголетия в той или иной профессиональной деятельности зависят от её содержания, целей, задач, условий выполнения трудовых обязанностей и определяются временем развития преждевременного старения (износа) организма. Действительно, знание сроков, когда у индивидуума, работающего в конкретных условиях труда, возникнет заболевание от «работы» (профессиональное или производственно-обусловленное), или начнутся процессы преждевременного патологического старения (что одно и то же), – решает множество социальных и экономических проблем [8].

Выделено два вида старения: физиологическое и патологическое [8]. Преждевременное старение в первую очередь, определено трудовой деятельностью человека. Прогноз его развития возможен не только по статистике болезней, но и по реальным физиологическим изменениям, если использовать статистику зависимых первичных физиологических реакций работников – вместо «случаев заболеваний». Для этого следует использовать известные закономерности изменения работоспособности в корреляции с компонентами производственного воздействия по времени работы [13]. Подтверждением тому являются многочисленные результаты исследований последствий работы во вредных условиях труда. Достоверно установлено, что с увеличением трудового стажа работающих во вредных условиях труда возникают необратимые морфологические изменения биологического возраста, представляющего собой интегрированное выражение возрастной патологии скрытой формы или в виде не диагностируемых болезней, которые со временем приводят к полной исчерпанности ресурсов здоровья. В результате чего в зависимости от профессии, характера выполняемых работ и трудового стажа, «*преждевременный стареющий*» темп, характеризующий разницу между паспортным и биологическим возрастом, находится в интервале от 2 до 10 лет. Математическое описание и графическая визуализация процесса сокращение продолжительности жизни человека (СПЖ = Δt) при различных уровнях превышения факторов окружающих среды – b,

допустимых гигиенических нормативов – *а* приведены на рис. 1.

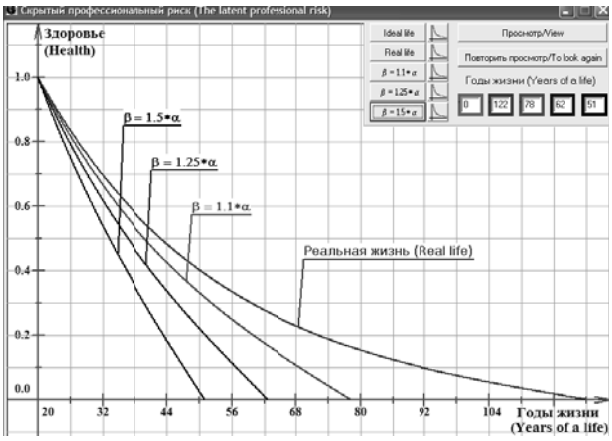


Рис. 1. Графики изменения продолжительности жизни человека в зависимости от уровня превышения дозы вредного воздействия

Благодаря накопленным знаниям сегодня можно получить реальный прогноз развития нарушений здоровья, обладающий свойствами априорности («до заболевания»). Это создает условия для развития нового вида медицинской профилактики – «прогностической», в основу которой заложена система профилактики болезней трудоспособного населения, ***обоснованная прогнозом продолжительности стажа безвредной работы*** [7,8].

Практической реализации такого подхода нашла подтверждение в разработанной ВОЗ единой семье классификаций, основанной на двух взаимодополняющих документах МБК-10 [9] и МКФ ВОЗ? утверждена 22 мая 2001 г. 54-й сессией ассамблеи ВОЗ (резолюция WHA54.21) [10, 17], согласно которым понятие профессиональное здоровье включает в себя:

– *патологические критерии* – определяющие наличие выраженных функциональных нарушений и морфологических изменений в организме (профзаболевания или травмы) согласно классификатору болезней ВОЗ МБК-10, которые приводят к утрате ***трудоспособности***.

– *физиологические критерии* – отражающие все то, что связано с профессиональной деятельностью: условия труда и трудового процесса, стаж работы, которые приводят к снижению ***работоспособности*** из-за нарушения показателей «*доменов*» состояния здоровья и связанных со здоровьем, согласно *Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья* (МКФ),

Руководствуясь этим методологическим положением ВОЗ, и с учетом доказанной доминирующей роли условий труда в формировании профессионального здоровья, предлагается следующая структурная схема профессионального риска ($R_{ПР}$), включающая в себя следующие составляющие (рис. 2):

– *проявленный риск повреждения здоровья – в виде* ***утраты трудоспособности*** работником, *вследствие травм различной степени тяжести – (R_{TP})*, выделяя *летальный исход – (R_{CM})*, и *повреждения здоровья в результате профессиональных заболеваний – ($R_{ПЗ}$)*;

– *скрытый риск повреждения здоровья* ($R_{СКР}$) – обусловленный снижением ***работоспособности*** человека, вследствие развития функциональных изменений организма при работе в неблагоприятных условиях труда, приводящих к ***снижению продолжительности безопасного стажа работы.***

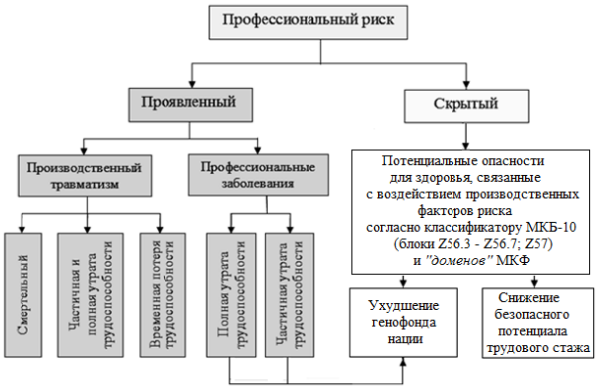


Рис. 2. Структура профессионального риска, учитывающая изменение потенциала безопасного трудового стажа

Актуальность, предлагаемой интегральной структуры профессионального риска, обусловлена тем, что она является научным базисом для разработки универсального социально-экономического показателя ущерба – в виде априорной оценки прогностической величины безопасной продолжительности трудового стажа, в существующих на рабочем месте условиях труда. Это позволит комплексно решать две разноплановые задачи: тактическую – в виде разработки политики *системы управления охраной труда* (СУОТ) на предприятии, в интересах конкретного работника; и стратегическую – путем совершенствования государственной системы социального страхования работников, наделяющей их равными правами в случае нанесения им как проявленного, так и скрытого ущерба здоровью. Такой подход, позволит перейти от главенствующей сегодня статистической парадигмы охраны труда к социально-экономической концепции продления трудового долголетия.

Литература

1. ГОСТ 12.0.002-2014. Система стандартов безопасности труда. Термины и определения.
2. Дружилов С.А. Экология человека и профессиональное здоровье трудящихся: психологический подход // Международный журнал экспериментального образования. 2012. Выпуск: 12-1. С. 15–19.

3. Дружинов А.Н. Профессиональные деформации как индикатор дезаптации душевного неблагополучия человека // Сибирский педагогический журнал. 2010. №6. С. 171–178.

4. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е., Иванов И.Д. Реализация глобального плана действий Всемирной Организации Здравоохранения по сохранению здоровья работающих в Российской Федерации // XIII Всероссийский Конгресс «Профессия и здоровье» (Пленарное заседание 1 Международный опыт и разработка Национального плана действий по здоровью работающих 22 сентября 2015).
5. Красовский В.О. Прогноз безвредного стажа работающих во вредных условиях / Под науч. ред. проф. Г.Г. Максимова. LAP LAMBERT Academic Publishing is a trademark of: OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. 233 с.
6. Красовский В.О., Бадамшина Г.Г., Кашафутдинова Г.И., Галиуллин А.Р. Физиологические методики в решении задач гигиены труда // Медицина труда и экология человека. 2015. № 1. С. 25–33.

7. Красовский В.О., Максимов Г.Г. Физиолого-гигиеническая диагностика безвредного стажа по условиям труда / Под научной редакцией Г.Г. Максимова. Уфа, 2003. 237 с.

8. Красовский В.О., Янбухтина Г.А. Диагностика и прогноз сочетанного профессионального риска здоровью работающего человека // «ЭскулаБ» электронный бюллетень: Научно-практическая интернет-конференция «Наука и инновации в медицине – 2009»; [Выявление и профилактика болезней, обусловленных характером работы: Доклады комитетов экспертов ВОЗ: [Пер. с англ.]. Женева: ВОЗ, 1987. 72[1]. (Серия технических докладов / ВОЗ; 714).
9. Международная классификация болезней – 10. URL: http://www.mkb10.ru
10. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ ВОЗ). URL: http://who-fic.ru/icf/
11. Разумов А.Н., Пономаренко В.А., Пискунов В.А. Здоровье здорового человека. М.: Медицина, 1996. 413 с.
12. Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева

References

GOST 12.0.002-2014. Occupational safety standards system. Terms and Definitions. Russian.
Druzhilov SA. Ekologiya cheloveka i professional'noe zdorov'e trudyashchikhsya: psikhologicheskiy podkhod [Human ecology and occupational health of workers: a psychological approach]. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2012;12-1:15-9. Russian.
Druzhinov AN. Professional'nye deformatsii kak indikator dezaptatsii dushevnogo neblagopoluchiya cheloveka [Professional deformations as an indicator of the dezatation of a person's unhappiness]. Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal. 2010;6:171-8. Russian.
Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Shigan EE, Ivanov ID. Realizatsiya global'-nogo plana deystviy Vsemirnoy Organizatsii Zdravookhraneniya po sokhraneniyu zdorov'ya rabotayushchikh v Rossiyskoy Federatsii. XIII Vserossiyskiy Kongress «Professiya i zdorov'e» (Plenarnoe zasedanie 1 Mezhduna-rodnyy opyt i razrabotka Natsional'nogo plana deystviy po zdorov'yu rabotayushchikh 22 sentyabrya 2015). Russian.

Krasovskiy VO. Forecast of harmless work experience in harmful conditions / Under scientific. Ed. prof. G.G. Maksimov. LAP LAMBERT Academic Publishing is a trademark of: OmniScriptum GmbH & Co. KG. KG; 2014. Russian.

Krasovskiy VO, Badamshina GG, Kashafutdinova GI, Galiullin AR. Fiziologicheskie metodiki v reshenii zadach gigieny truda [Physiological methods in solving problems of occupational health]. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2015;1:25-33. Russian.
Krasovskiy VO, Maksimov GG. Fiziologo-gigienicheskaya diagnostika bezvrednogo stazha po usloviyam truda [Physiological and hygienic diagnosis of harmless work experience]. Pod nauchnoy redaktsiey G.G. Maksimova. Ufa; 2003. Russian.
Krasovsky VO, Yanbukhtina GA Diagnosis and prognosis of the combined occupational risk to the health of the working person // "Esculab" electronic bulletin: Scientific and practical Internet conference "Science and Innovations in Medicine - 2009"; [Identification and prevention of work-related diseases: Reports of expert committees of WHO: [Transl. From English.]. Geneva: WHO, 1987. 72 [1]. (Technical Report Series / WHO, 714). Russian.

International classification of diseases - 10. URL: http://www.mkb10.ru
International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF-WHO). URL: http://who-fic.ru/icf/
Razumov AN, Ponomarenko VA, Piskunov VA. Zdorov'e zdorovogo cheloveka [Health of a healthy person]. Moscow: Meditsina; 1996. Russian.
Rayzberg BA, Lozovskiy LSh, Starodubtseva EB. So-

Е.Б. Современный экономический словарь. 2-е изд., испр. М.: ИНФРА-М, 1999. 479 с.

13. Руководство по физиологии труда / Под ред. З.М. Золиной, Н.Ф. Измерова. М.: Медицина, 1983. 528 с.

14. Термины и критерии физиологии труда в разработках по охране труда и эргономике: методические рекомендации / Сост.: К.М. Смирнов. Л., 1981. 46 с.

15. Толковый словарь по психологии. URL: http://psychology_dictionary.academic.ru

16. Хрупачев А.Г., Иванов Д.В., Галак О.А., Кабанов И.А. Использование функции желательности в прикладных исследованиях // Сборник статей «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть 3. Тула: ТРО МОО АМТН, ООО «ТППО», 2016. С. 49–59.

17. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Кабанов И.А. Практическая значимость соотношения международных классификаций (Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья и Международной классификации болезней 10 пересмотра) // Сборник трудов «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть IV. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. С. 27–37.

18. Шостак В.И. Профессиональное здоровье // Психология профессионального здоровья: учеб. Пособие / Под ред. Г.С. Никифорова. СПб.: Речь, 2006. 480 с.

19. Шостак В.И., Яншин Л.А. Военно-профессиональная работоспособность. как критерий здоровья // Военно-медицинский журнал. 1993. № 1. С. 61–64.

20. Энциклопедия социологии. URL: http://dic.academic.ru/dic.nsf/socio/2874/ПОКАЗАТЕЛЬ_СОЦИАЛЬНЫЙ

vremennyy ekonomicheskiy slovar' [Modern Economic Dictionary]. 2-e izd., ispr. Moscow: INFRA-M; 1999. Russian.

Rukovodstvo po fiziologii truda [Manual on the Physiology of Labor]. Pod red. Z.M. Zolinoy, N.F. Izmerova. Moscow: Meditsina; 1983. Russian.

Terminy i kriterii fiziologii truda v razrabotkakh po okhrane truda i ergonomike: metodicheskie rekomendatsii [Terms and criteria of labor physiology in development of labor protection and ergonomics: methodological recommendations]. Sost.: K.M. Smirnov. L.; 1981. Russian.

The explanatory dictionary of psychology. URL: http://psychology_dictionary.academic.ru. Russian.

Khrupachev AG, Ivanov DV, Galak OA, Kabanov IA. Ispol'zovanie funktsii zhelatel'nosti v prikladnykh issledovaniyakh [The use of the desirability function in applied research]. Sbornik statey «Perspektivy vuzovskoy nauki: k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti». Chast' 3. Tula: TRO MOO AMTN, OOO «TPPO»; 2016. Russian.

Khrupachev AG, Khadartsev AA, Kabanov IA. Prakticheskaya znachimost' sootnosheniya mezhdunarodnykh klassifikatsiy (Mezhdunarodnoy klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya i Mezhdunarodnoy klassifikatsii bolezney 10 peresmotra) [The practical significance of the correlation of international classifications (International Classification of Functioning, Life and Health and the International Classification of Diseases 10 revision)]. Sbornik trudov «Perspektivy vuzovskoy nauki: k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti». Chast' IV. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.

Shostak VI. Professional'noe zdorov'e // Psikhologiya professional'nogo zdorov'ya: ucheb. Posobie [Professional Health // Psychology of Occupational Health: Textbook. Allowance]. Pod red. G.S. Nikiforova. SPb.: Rech'; 2006. Russian.

Shostak VI, Yanshin LA. Voenno-professional'naya rabotosposobnost'. kak kriteriy zdorov'ya [Military-professional working capacity. As a criterion of health]. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 1993;1:61-4. Russian.

The encyclopedia of sociology. URL: http://dic.academic.ru/dic.nsf/socio/2874/INDICATOR_SOCIAL. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 184–188

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 184–188

УДК: 617.7-007.681(1-25)(470.324) DOI: 10.12737/article_59c4ad5b864858.68675915

О ФОРМИРОВАНИИ МЕЖРАЙОННЫХ ГЛАУКОМНЫХ ЦЕНТРОВ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.В. АВДЕЕВ

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Студенческая ул., 10, Воронеж, Воронежская обл., 394036, Россия

Аннотация. В статье проведён анализ оказания помощи больным, страдающим глаукомой, по городу Воронежу и Воронежской области, её массовость и организация. Показана актуальность данного заболевания для России, Воронежской области и в целом для здравоохранения мира. Происходящие изменения, особенно за последнее десятилетие, наблюдающиеся в системе здравоохранения Российской Федерации, направлены на повышение качества медицинских услуг и требований к уровню профессиональной компетентности медицинских работников, в том числе специалистов – офтальмологов. Отмечено, что неблагоприятные медико-демографические изменения наблюдаются во многих субъектах России, в том числе и в Воронежской области. А неустойчивость рождаемости, уменьшение обшей численности детей и подростков, увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста приводит к необходимости искать новые пути улучшения показателей здравоохранения. При этом глаукома является одной из основных причин неизлечимой слепоты и инвалидности по зрению среди лиц именно зрелого возраста. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей 2015 года подчёркивает данные Всемирной организации здравоохранения, что в мире имеется около 105 миллионов лиц, больных глаукомой, из них слепых на оба глаза 9,1 миллиона. В России только на официальном учете в 2013 году состояло 1 180 708 пациентов с глаукомой. На тему организации помощи больным глаукомой защищены научные работы (кандидатские и докторские). Но в этих исследованиях, в основном, изучаются вопросы диагностики глаукомы, факторы ее риска, прогнозы развития и варианты лечения, включая хирургическое, но организация системы оказания лечебно-диагностической помощи больным первичной глаукомой не раскрывается. В статье доказано, что одним из критериев координации всех звеньев многоуровневого регионального модуля является создание регистра пациентов уже на первом этапе помощи и контроль результатов после этапного лечения с внесением систематизированных показателей в единую базу данных. Организация подобных районных центров-филиалов в Центрально-Чернозёмном районе позволит, воспользовавшись накопленным опытом основного глаукомного центра, оптимизировать работу глаукомной службы в масштабах всей страны.

Ключевые слова: офтальмология, глаукома, Воронежская область, глаукомный центр.

ON FORMATION OF INTERGREAL GLAUCOMOR CENTERS IN THE ON THE ORGANIZATION OF INTERREGIONAL CENTERS OF TREATMENT OF GLAUCOMA IN THE VORONEZH REGION

R.V. AVDEEV

Voronezh state N.N. Burdenko medical university, Student st., 10, Voronezh, Voronezh region., 394036, Russia

Abstract. The article analyzes the use of care for patients suffering from glaucoma in the city of Voronezh and the Voronezh region, its mass character and organization. The urgency of this disease in Russia as well as in the Voronezh region and in the world is shown. The ongoing changes in the last decade in the healthcare system of the Russian Federation are aimed at improving the quality of medical services and requirements for the level of professional competence of medical workers, including specialists – ophthalmologists. The author notes that there are unfavorable medical and demographic changes in many subjects of Russia, including in the Voronezh region. The instability of the birth rate, the decrease in the total number of children and adolescents, and the increase in the proportion of elderly and senile people leads to the need to find new ways to improve health indicators. At the same time, glaucoma is one of the main causes of incurable blindness and vision impairment among persons of precisely mature age. It is shown that the Na-

tional Glaucoma Guide for Practitioners of 2015 emphasizes the data of the World Health Organization that there are about 105 million glaucoma patients worldwide, including 9,1 million of them blind to both eyes. In Russia there are 1 180 708 patients with glaucoma according to official records in 2013. There are many scientific works aimed to the organization of care for patients with glaucoma, including the study of glaucoma diagnosis, its risk factors, developmental forecasts and treatment options, surgical treatment. There are not enough studies devoted to the organization of the system of rendering medical-diagnostic help to patients with primary glaucoma. The article proves that one of the criteria for good coordination of all links of a multi-level regional module is the creation of a patient register already at the first stage of care and monitoring the results after the terminal treatment with the introduction of systematized indicators into a single database. The organization of similar regional branch centers in the Central Black Earth region will allow to optimizing the work of glaucoma service on a countrywide scale, taking into account the existing experiments in the main center for the treatment of glaucoma

Key words: ophthalmology, glaucoma, Voronezh region, glaucoma center.

Происходящие изменения за последнее десятилетие в системе здравоохранения Российской Федерации были направлены на повышение качества медицинских услуг, которые предъявляют повышенные требования к уровню профессиональной компетентности медицинских работников, в том числе специалистов – офтальмологов [5].

Современная демографическая ситуация в значительной степени обусловлена политическими и социально-экономическими процессами [10], происходящими в обществе и характеризуется неустойчивостью рождаемости, уменьшением обшей численности детей и подростков, увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста [12]. Глаукома является одной из основных причин неизлечимой слепоты и инвалидности по зрению среди лиц зрелого возраста. Неблагоприятные медико-демографические изменения отмечены во многих субъектах России [13]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире имеется около 105 млн. лиц, больных глаукомой, из них слепых на оба глаза – 9,1 млн. В РФ на официальном учете состоит 1 180 708 пациентов с глаукомой (данные 2013 года) [3].

Последние десятилетия XX и начало XXI века отмечены значительными достижениями в области диагностики и лечения офтальмологических заболеваний. Развитие технологий и рост стоимости медицинской помощи требуют оптимального, эффективного использования ресурсов здравоохранения. Глаукома является одним из самых распространённых заболеваний органа зрения, связанных с возрастом [14]. Имея незаметное начало, трудность диагностики на ранних этапах заболевания из-за бессимптомного течения, глаукома обусловливает высокую социальную значимость этой проблемы [2].

Актуальность изучения глаукомы, как пожизненного инвалидизирующего заболевания, возрастает с каждым годом [4,9]. Уровень первичной инвалидности неуклонно повышается [6]. Медико-социальная значимость проблемы увеличивается пропорционально росту заболевания во всех демографических группах населения. Удельный вес данной патологии в развитых странах достигает 20% в перечне причин слепоты [4,8]. Борьба с глаукомой является государственной задачей, для решения которой необходимо проведение активных мер по её ранней диагностике и лечению [1,7,11]. При планировании антиглаукомных мероприятий нужно прогнозировать такой значимый показатель, как заболеваемость глаукомой. Важно искать новые пути, использовать принципы математического и алгоритмического моделирования.

Определённые вопросы улучшения работы с пациентами, страдающими глаукомой, отражены в ряде докторских и кандидатских диссертационных работ, но вопросы организации системы оказания лечебно-диагностической помощи больным глаукомой остались нераскрытыми. В настоящее время организация работы с пациентами, страдающими глаукомой осуществляется согласно «Руководства по глаукоме для практикующих врачей» [3]. Для совершенствования диагностики и лечения глаукомы в *Центрально-Черноземном экономическом районе* (ЦЧР) необходим анализ существующей системы глаукомной службы и оценка целесообразности создания в его столице и районах глаукомных центров, снабженных оборудованием соответственно унифицированному паспорту оснащения. Следует учитывать мнение отечественных учёных, что разви-

тие крупных субъектов федерации с многомиллионным населением, таких как ЦЧР и его столица, г. Воронеж, с совокупностью различных факторов отражает через показатели здоровья населения общероссийский характер изменения демографических процессов, заболеваемости и инвалидности. Поэтому для проведения комплексного исследования лучше всего подходит крупный населенный пункт. Установление определённых закономерностей при этом даст возможность использовать полученные результаты в любой части страны.

Одним из критериев хорошей координации всех звеньев многоуровневого регионального модуля является создание регистра пациентов уже на первом этапе помощи и контроль результатов после этапного лечения с внесением систематизированных показателей в единую базу данных. Организация и работа подобных районных центров-филиалов в ЦЧР позволит, воспользовавшись накопленным опытом головного глаукомного центра и создаваемых районных центров-филиалов, оптимизировать работу глаукомной службы субъекта Российской Федерации и распространить опыт в масштабах РФ.

Автором проведено исследование и разработан регистр больных глаукомой, в который вносились сведения о пациентах, состоящих на диспансерном учёте. Проанализированы данные 7540 пациентов по возрастно-половому составу, стадиям глаукомы, по наличию родственников с подобным заболеванием, о проводимом консервативном и оперативном лечении, сопутствующих общих и офтальмологических диагнозах, длительности болезни, темпах прогрессирования.

На 1 января 2017 года в Воронежской области зарегистрировано 2 335 408 человек. Более 50,48 % – это лица в возрасте старше 40 лет. Так как глаукома имеет тенденцию к поражению и более молодых людей, было принято решение формировать филиалы глаукомного центра в районах области, исходя из общего числа населения, которое было распределено по 8 точкам (рис.), где закреплялись головной глаукомный центр (№1) и районные центры-филиалы, оптимизирующие работу глаукомной службы Воронежской области.

По городским округам город Воронеж и город Нововоронеж, муниципальным районам Верхнехавскому, Каширскому, Нижнедевицкому, Новоусманскому, Панинскому, Рамонскому, Семилукскому и Хохольскому количество прикреплённого населения составило 1 358 тысяч человек. Кроме работающего с 2011 года головного глаукомного центра при БУЗ ВО «ВГКБ № 17», ныне БУЗ ВО «ВОКОБ» (№ 1), наряду с лечебно-диагностической функцией, выполняет организационно-методическую роль. Здесь также осуществляются консультации наиболее сложных пациентов при участии сотрудников кафедры офтальмологии ИДПО, определены филиалы в БУЗ ВО «ВГП №3», БУЗ ВО «ВГКП №4», БУЗ ВО «ВГП №7», БУЗ ВО «ВГБ №16» (№№ 2, 3, 4, 5).

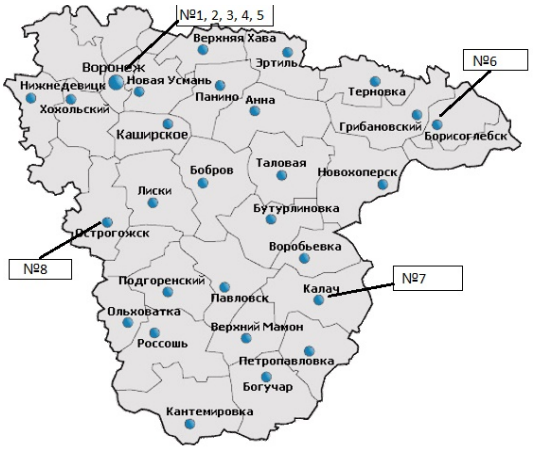


Рис. Головной и районные центры-филиалы, оптимизирующие работу глаукомной службы Воронежской области

По городскому округу г. Борисоглебска и муниципальным районам Аннинскому, Грибановскому, Новохопёрскому, Поворинскому, Таловскому, Терновскому и Эртильскому – количество прикреплённого населения составило 303 тысячи человек, межрайонный центр в городе Борисоглебске (№ 6).

По муниципальным районам Бобровскому, Богучарскому, Бутурлиновскому, Верхнемамонскому, Воробьёвскому, Калачеевскому, Кантемировскому, Павловскому и Петропавловскому количество прикреплённого населения составило 333 тысячи человек, межрайонный центр в городе Калаче (№ 7).

По муниципальным районам Каменскому, Лискинскому, Ольховатскому, Острогожскому, Подгоренскому, Репьёвскому и Россошанскому количество прикреплённого населения составило 339 тысяч человек, межрайонный центр в городе Острогожске (№ 8).

Следует признать, что в межрайонных глаукомных центрах оснащение диагностическим оборудованием осуществлено не в полном соответствии с рекомендуемым перечнем, но процесс идёт поэтапно согласно разработанной программе. Все врачи-офтальмологи межрайонных центров прошли повышение квалификации по теме «Ранняя диагностика глаукомы».

Заключение. Внедрение разработанного интегрального показателя заболеваемости глаукомой на основе системного анализа в системе принятия врачебных решений в организационно оформленной службе борьбы с глаукомой – позволит повысить качество оказания специализированной медицинской помощи офтальмологической группе больных.

Литература

1. Авдеев Р.В., Судаков О.В., Гладских Н.А., Абрамова С.Г., Хрипченко С.И. Разработка интегрального показателя заболеваемости глаукомой на основе системного анализа в системе принятия врачебных решений // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т.16, № 1. С. 135–140.

2. Егоров А.Е., Гукасян М.А. Сравнительное исследование информативности методик оценки эффективности лечения глаукомной оптической нейропатии // XV Всероссийская школа офтальмолога 10-13 марта 2016 г. Сборник научных трудов / Под редакцией профессора Е.А. Егорова, 2016. С. 17–27.

3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей (под ред. проф. Е.А. Егорова). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.

4. Киселёва О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространённость первичной глаукомы у представителей различных рас и этнических групп в мире // Офтальмология. 2013. №3. С. 5–8.

5. Кулябина О.В. Формирование системы непрерывного профессионального образования на базе бюджетного образовательного учреждения Омской области // Общероссийская общественная организация медицинских сестер «Ассоциация медицинских сестер России», материалы всероссийского форума медицинских сестер. С-Пб., 2012. С. 39–43.

6. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации. Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ // Матер. Рос. межрегион. симпозиума. Уфа, 2003. С. 38–42.

References

Avdeev RV, Sudakov OV, Gladskikh NA, Abramova SG, Khripchenko SI. Razrabotka integral'nogo pokazatelya zabolevaemosti glaukomoy na osnove sistemnogo analiza v sisteme prinyatiya vrachebnykh resheniy [Development of an integrated index of incidence of glaucoma on the basis of system analysis in the system of making medical decisions]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2017;16(1):135-40. Russian.

Egorov AE, Gukasyan MA. Sravnitel'noe issledovanie informativnosti metodik otsenki effektivnosti lecheniya glaukomnoĭ opticheskoĭ neĭropatii [Comparative study of the informativeness of methods for assessing the effectiveness of treatment of glaucoma optic neuropathy.]. XV Vserossiĭskaya shkola oftal'mologa 10-13 marta 2016 g. Sbornik nauchnykh trudov. Pod redaktsieў professora E.A. Egorova; 2016.

Egorov EA, Astakhov YuS, Erichev VP. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachey [National Glaucoma Guidelines for Practitioners] (pod red. prof. E.A. Egorova). Moscow: GEOTAR-Media; 2015. Russian.

Kiseleva OA, Robustova OV, Bessmertnyy AM, Zakharova EK, Avdeev RV. Rasprostranennost' pervichnoy glaukomy u predstaviteley razlichnykh ras i etnicheskikh grupp v mire [The prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world]. Oftal'mologiya. 2013;3:5-8. Russian.

Kulyabina OV. Formirovanie sistemy nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya na baze byudzhetnogo obrazovatel'nogo uchrezhdeniya Omskoy oblasti [Formation of a system of continuous professional education on the basis of a budgetary educational institution of the Omsk region]. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya meditsinskikh sester «Assotsiatsiya meditsinskikh sester Rossii», materialy vserossyskogo foruma meditsinskikh sester. S-Pb.; 2012. Russian.

Libman ES, Shakhova EV. Slepota, slabovidenie i invalidnost' po zreniyu v Rossiyskoy Federatsii. Likvidatsiya ustranimoy slepoty. Vsemirnaya initsiativa VOZ [Blindness, vision weakness and vision impairment in the Russian Federation. Elimination of removable blindness. The WHO Global Initiative]. Mater. Ros. mezhregion. simpoziuma. Ufa; 2003. Russian.

7. Махотин А.Е., Антоненков Ю.Е. Сравнительный анализ доступности и удовлетворённости пациентов офтальмологической помощью в медицинских организациях с различной формой собственности // Врач-аспирант. 2011. №5(48). С. 162–169.

Makhotin AE, Antonenkov YuE. Sravnitel'nyy analiz dostupnosti i udovletvorennosti patsientov oftal'mologicheskoy pomoshch'yu v meditsinskikh organizatsiyakh s razlichnoy formoy sobstvennosti [Comparative analysis of the availability and satisfaction of patients with ophthalmic care in medical organizations with different forms of ownership]. Vrach-aspirant. 2011;5(48):162-9. Russian.

8. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации // Российский офтальмологический журнал. 2013. № 3. С. 4–7.

Neroev VV, Kiseleva OA, Bessmertnyy AM. Osnovnye rezul'taty mul'titsentrovogo issledovaniya epidemiologicheskikh osobennostey pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy v Rossiyskoy Federatsii [The main results of a multicentre study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation]. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2013;3:4-7. Russian.

9. Нероев В.В., Авдеев Р.В., Киселёва О.А., Бессмертный А.М. Отдельные результаты эпидемиологического исследования по глаукоме за 2011 год // Офтальмологические ведомости. 2014. Т.VII, №2. С. 4–8.

Neroev VV, Avdeev RV, Kiseleva OA, Bessmertnyy AM. Otdel'nye rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya po glaukome za 2011 god [Selected results of the 2011 glaucoma epidemiological study]. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2014;VII(2):4-8. Russian.

10. Щепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2012. 592 с.

Shchepin OP, Medik VA. Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie: uchebnik [Public health and health: a textbook]. Moscow: GEOTAR Media; 2012. Russian.

11. Офтальмология: клинические рекомендации / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. 352 с.

Oftal'mologiya: klinicheskie rekomendatsii [Ophthalmology: Clinical recommendations]. Pod red. L.K. Moshetovoy, A.P. Nesterova, E.A. Egorova. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR – Media; 2009. Russian.

12. Региональное здравоохранение России: пути формирования и развития / Щепин О.П. [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.1999. №1. С. 3–12.

Shchepin OP, et al. Regional'noe zdravookhranenie Rossii: puti formirovaniya i razvitiya [Regional Health Care in Russia: Ways of Formation and Development]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.1999;1:3-12. Russian.

13. Стародубов В.И., Киселев А.С. Проблемы статистики здоровья населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2001. № 5. С. 3–5.

Starodubov VI, Kiselev AS. Problemy statistiki zdorov'ya naseleniya [Problems of health statistics]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2001;5:3-5. Russian.

14. Burr J.M. Survillance for ocular hypertension: evidence synthesis and economic evaluation // Health Technol. Assess. 2012. № 16 (29). P. 1–271.

Burr JM. Survillance for ocular hypertension: evidence synthesis and economic evaluation. Health Technol. Assess. 2012;16(29):1-271.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 189–195

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 189–195

УДК: 616.62-003.7+616.65-007.61+616.65-006.6(-037-082) DOI: 10.12737/article_59c4adc3261141.78531804

КРАТКОСРОЧНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ТРЕХУРОВНЕВОЙ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В РЕГИОНЕ (НА ПРИМЕРЕ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ)

О.В. ЗОЛОТУХИН

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Студенческая, 10, Воронеж, Воронежская обл., 394036, Россия, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Аннотация. В статье обоснованна разработанная автором программа краткосрочного прогнозирования выявляемости урологической патологии в регионе. Доказано улучшение фактических и прогнозируемых значений в условиях перехода от традиционного формата к трехуровневой системе оказания урологической помощи населению. Цель исследования – реализация краткосрочного прогнозирования мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы на основе математического моделирования. Материал и методы. В исследовании приняли участие пациенты с подтвержденным диагнозом «Мочекаменная болезнь», «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и «Рак предстательной железы». Производился сопоставительный анализ фактических и прогнозируемых значений общей и ранней выявляемости указанных нозологических форм за два отчетных периода исследования – до и после внедрения трехуровневой системы оказания урологической помощи населению в регионе. Для построения краткосрочных прогнозов выявляемости были применены методы математического моделирования. Протокол исследования: подготовка первичных данных, применение процедур экспоненциального сглаживания и экспоненциального сглаживания с учетом тренда (модели Хольта), оценка статистической значимости результатов. Результаты и их обсуждение. Полученные данные подтверждают обоснованность научного анализа тенденций выявляемости урологической патологии (до и после внедрения трехуровневой системы оказания урологической помощи) и возможности ее прогнозирования с помощью разработанных моделей. Заключение. После реорганизации традиционного подхода к оказанию урологической помощи населению в регионе в трехуровневую систему обозначенным классам урологических заболеваний имеет место повышение не только фактических, но и прогнозируемых значений общей и, что особенно важно, ранней выявляемости.

Ключевые слова: краткосрочное прогнозирование, общая выявляемость, ранняя выявляемость, мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы.

SHORT-TERM PREDICTION OF THE IDENTIFICATION OF NEPHROLITHIASIS, BENIGN HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER IN THE CONDITIONS OF THE FUNCTIONING OF THE THREE-LEVEL SYSTEM OF UROLOGICAL SERVICE TO POPULATION IN THE REGION (ON THE EXAMPLE OF THE VORONEZH REGION)

O.V. ZOLOTUKHIN

Voronezh State N. Burdenko Medical University,
street Studencheskaya, 10, Voronezh, Voronezh region., 394036, Russia, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Abstract. The author substantiates the program of short-term prognosis of urologic pathology detection in the region developed by the author. The improvement of actual and predicted values in the conditions of transition from the traditional format to the three-level system of rendering urological assistance to

the population is proved. The research purpose was to realize short-term prognosis of urolithiasis, benign hyperplasia and prostate cancer on the basis of mathematical modeling.

Material and methods. Patients with a confirmed diagnosis of urolithiasis, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer were involved in this study. A comparative analysis of the actual and predicted values of the total and early detection of these nosological forms in two reporting periods of the study - before and after the introduction of the three-level system of providing urological service to the population in the region. To build short-term predictability predictions, mathematical modeling methods were applied. The research protocol: preparation of primary data, application of exponential smoothing and exponential smoothing procedures with a trend in mind (Holt model), evaluation of the statistical significance of the results

Results and discussion. The findings confirm the validity of the scientific analysis of trends in the detection of urological pathology (before and after implantation of the three-level system of providing urological assistance) and the possibility of predicting it using the developed models.

Conclusion. After the reorganization of the traditional approach to providing urological assistance to the population in the region in a three-level system of designated classes of urological diseases, there is an increase in not only the actual but also the predicted values of the total and, especially important, early detection

Key words: short-term prognosis, general detectability, early detection, urolithiasis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer.

Введение. После перехода формата функционирования урологической службы от традиционного к трехуровневой системе произошло повышение уровня общей и ранней выявляемости профильных заболеваний. Однако, значительный интерес также вызывает научное прогнозирование дальнейшего состояния этих ключевых показателей эффективности функционирования урологической службы после произошедшей реорганизации системы оказания медицинской помощи населению в регионе. «Отдельным» вопросом информационно-аналитического обеспечения любой отрасли здравоохранения является прогнозирование выявляемости соответствующих заболеваний [1-10]. Проблема научного прогнозирования в медицине до настоящего времени носит дискутабельный характер и вряд ли будет являться решенной в обозримом будущем. Тем не менее, некоторые прогностические системы в клинической медицине уже имеют заслуженное признание специалистов. В частности, в современной урологии получили распространение системы скрининга и прогнозирования мочекаменной болезни и патологии предстательной железы. Однако, несмотря на научно-практическую значимость прогнозирования в урологической клинике, до настоящего времени в доступных информационных источниках не обнаружено данных о разработках систем по прогностическому моделированию выявляемости мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, отвечающих адаптированности к формату трехуровневой системы оказания урологической помощи населению. Решение этой проблемы явилось мотивирующим фактором настоящего исследования.

Цель исследования – краткосрочное прогнозирование выявляемости мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы в условиях функционирования трехуровневой системы оказания урологической помощи населению в регионе на основе математического моделирования.

Материалы и методы исследования. Произведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное когортное исследование: *cohort study*, тип дизайна исследования – *parallel group design*.

Период исследования составил 11 лет (2005-2015 гг), из них:

– 7 лет (2005-2011 гг) – отчетный период «до внедрения системы» (эквивалентно контрольной группе);

– 4 года (2012-2015 гг) – отчетный период «после внедрения системы» (эквивалентно основной группе).

Материалы исследования включают:

– данные обследования 49 359 урологических пациентов, из них – с МКБ – 9 770 чел. (3257 чел. до + 6 513 чел. после внедрения трехуровневой системы), с ДГПЖ – 34 118 чел. (12958+21160 чел. соответственно), с РПЖ – 5 371 чел. (2 552+2 819 чел. соответственно);

– 34 района Воронежской области;

– 63 МО Воронежской области.

Критерии соответствия. С целью достижения внешней обобщаемости выводов исследования и возможности их применения в сфере практического здравоохранения в настоящей работе были использованы приведенные ниже одинаковые для обеих сравниваемых выборок критерии включения и невключения в исследование.

Критерии включения:

– возраст 20-80 лет;

– подозрение на наличие заболеваний «мочекаменная болезнь» (⩾1 положительного ответа на вопрос «Анкеты выявления группы риска МКБ)»), «доброкачественная гиперплазия предстательной железы», «рак предстательной железы» (⩾1 положительного ответа на вопрос модифицированной анкеты «*International Prostate Symptom Score – Quality of Life*»);

– наличие признаков заболеваний «мочекаменная болезнь», «доброкачественная гиперплазия предстательной железы», «рак предстательной железы», подтвержденных доказательными методами диагностического обследования (ультразвуковая диагностика, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, лабораторная диагностика).

Критерии исключения:

– шоковое или агональное состояние пациента;

– наличие заболевания, сопоставимого с основным (МКБ, ДГПЖ, РПЖ) или превалирующего его по степени тяжести.

Стандартизация сравниваемых выборок достигалась за счет:

1. идентичного внутригруппового распределения участников исследования по нозологическим формам, возрастным группам и гендерной принадлежности;

2. соблюдения критериев включения/невключения (см. выше).

Этическая экспертиза. В соответствии с рекомендациями *WAME* (*The World Association of Medical Editors*) характер и протокол исследования проверены этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 37 от 19 ноября 2013 г.).

С целью решения поставленных задач строились краткосрочные прогнозы. Краткосрочный прогноз – это прогноз «на завтра», то есть, прогноз на несколько шагов вперед. Для данного типа прогноза использовалась модель временного ряда, построенная с помощью *метода экспоненциального сглаживания*, который является одним из самых распространенных и эффективных способов, используемых при прогнозировании в медицинских целях. Используемым достоинством данного метода явилась его адаптивность – с его помощью учитывалась информация, содержащаяся в уровнях временного ряда, дифференцированно, то есть, чем информация «старше», тем меньше ее ценность для прогнозирования. Для временного ряда было использовано представление в виде аддитивной модели (1): $y_t=m+\varepsilon_t$ где: y_t – значение анализируемого показателя в момент времени t; $m=\overline{y_t}$ – среднее значение (математическое ожидание); ε_t – некоторая случайная составляющая.

При сглаживании уровней ряда y_t применялась рекуррентная формула (2): $S_t=\alpha y_t+(1-\alpha)S_{t-1}, \quad t=\overline{1,N}$, где: S_t – сглаженное значение реального уровня y_t в момент времени t; α – коэффициент сглаживания ($0<\alpha<1$); N – количество измерений (длина ряда).

Параметр сглаживания α выбирался нами и представлял собой весовой коэффициент для фактического уровня y_t. Если ряд стабильный, с малым значением случайной составляющей ε_t, то выбирались значения α, близкие к 1 ($S_t \approx y_t$). Если имелось существенное влияние ε_t на значение y_t, то выбирались значения α, близкие к 0, так как при этом условии выполняется максимальное сглаживание уровней ($S_t \approx S_{t-1}$).

Обычно значение S_0 приравнивалось первому из уровней: $S_0=y_1$. Для повышения качества прогноза для вычисления S_0 использовалось выражение (3): $S_0=y_1-\frac{T_0}{2}$, где $T_0=(y_N-y_1)/(N-1)$.

Вычисление будущего прогнозного значения $\hat{y}_{t+1}$ выполнялось на основе выражения (4): $\hat{y}_{t+1}=S_t$.

Однако, для временного ряда, который имеет выраженный тренд, что характерно для большинства медико-социальных показателей, обычное экспоненциальное сглаживание малоэффективно, так как игнорирование трендовой зависимости приводит к накоплению систематической ошибки в результатах. Поэтому в исходной модели простого экспоненциального сглаживания производилась коррекция на тренд. В связи с этим, при построении прогностических моделей использовалась одна из

наиболее эффективных *моделей экспоненциального сглаживания с учетом тренда – модель Хольта* [8,9]. В данной модели тренд тоже подвергается процедуре сглаживания. Процедура сглаживания тренда основана на рекуррентном соотношении, аналогичном (2), но с другим персональным параметром γ (5): $\begin{cases} S_t = \alpha y_t + (1-\alpha)(S_{t-1} + b_{t-1}); \\ b_t = \gamma(S_t - S_{t-1}) + (1-\gamma) b_{t-1}, \end{cases}$ где: t – временные отсчеты, $t=1, 2, \ldots$; α, γ – параметры сглаживания ($0<\alpha<1$; $0<\gamma<1$); y_t – реальный уровень ряда в момент времени t; S_t – сглаженное значение реального уровня y_t; b_t – сглаженное значение тренда для момента времени t.

Для запуска вычислительного процесса в рекуррентных формулах (5) задавались начальные значения S_0 и b_0, а также выбирались наиболее подходящие параметры для сглаживания α и γ. На начальном этапе значение тренда b_0 обычно выбиралось равным нулю. В примененной модели Хольта прогнозируемые значения определялись на основе формулы (6): $\hat{y}_{t+1} = S_t + b_t$.

Используемым в настоящей работе существенным преимуществом методов, которые основаны на модели экспоненциального сглаживания, явилась возможность учета временной ценности информации и адаптации к изменяющимся условиям, что имело существенное значение при нестабильно протекающих процессах выявляемости урологической патологии.

Таким образом, в процессе текущего сегмента исследования по данным выявляемости за 2005-2011 гг. строился прогноз на период до 2015 года. После внедрения трехуровневой системы оказания урологической помощи (в 2015 году) был проведен сопоставительный анализ прогнозированных и фактических значений анализируемых показателей, т.е. оценивалась степень соответствия прогноза. После этого (также по данным за 2005-2015 гг.) были построены новые прогнозы, но уже на период до 2019 года. Для подтверждения эффективности внедрения в практику урологической службы результатов диссертационного исследования оценивалось изменение прогнозируемой динамики анализируемых показателей.

Минимальный уровень статистической значимости различий (во всех декларируемых случаях) $p<0,05$.

Техническое обеспечение. В техническом отношении статистическая обработка полученных данных производилась посредством персонального компьютера Asus на основе процессора *Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550* @ 2,83 ГГц 2,00 ГБ ОЗУ с операционной системой *Microsoft Windows® XP Professional Service Pack* 3 версия 5.1. и стандартных пакетов прикладных программ (*MS Excel XP, Statsoft Statistica 6.0.*).

Результаты и их обсуждение. При проведении данного исследования оценивалось изменение прогнозируемой динамики показателей общей и ранней выявляемости изучаемых урологических заболеваний. Для этого после четырех лет внедрения трехуровневой системы оказания урологической помощи в регионе в 2015 году было проведено:

– краткосрочное прогнозирование выявляемости до 2015 г по данным за 2005-2011 гг; проведение этого этапа было необходимо для прямого подтверждения эффективности внедрения результатов диссертационного исследования в практику региональной урологической службы;

– сопоставительный анализ результатов этого прогнозирования и фактических значений выявляемости урологической патологии;

– новое краткосрочное прогнозирование до 2019 г по данным за 2005-2015 гг; проведение этого этапа было необходимо для аддитивного подтверждения эффективности внедрения результатов диссертационного исследования в практику региональной урологической службы.

– сопоставительный анализ «старого» и «нового» прогнозов по выявляемости для каждого изучаемого заболевания.

Результаты *краткосрочного прогнозирования до 2015 г по данным за 2005-2011 гг* представлены в табл. 1, из которых видно, что, несмотря на значительные колебания значений по обоим показателям выявляемости (общей и ранней), имеется их тенденция к росту.

Так, при сохранении прежней динамики к 2015 году *общая выявляемость* мочекаменной болезни в регионе должна была составить 1631 чел., доброкачественной гиперплазии предстательной железы – 4820 чел., рака предстательной железы – 731 чел., всех изучаемых форм урологической патологии – 7211 чел. (табл. 1).

Таблица 1

Сопоставительный анализ результатов краткосрочного прогнозирования динамики общей и ранней выявляемости изучаемых форм урологической патологии в регионе в условиях применения традиционного подхода и фактических значений показателя после внедрения разработанной трехуровневой системы

Годы отчетного периода	Результаты прогнозирования	Фактическое значение	Отличие фактического значения от прогноза	
			абс.	в %
прогнозирование общей выявляемости:				
прогнозирование общей выявляемости МКБ:				
2012	1151	718	-433	-37,6
2013	1311	901	-410	-31,3
2014	1471	2152	+681	+46,3
2015	1631	2742	+1111	+68,1
прогнозирование общей выявляемости ДГПЖ:				
2012	3685	4149	+464	+12,6
2013	4063	4182	+119	+2,9
2014	4442	5307	+865	+19,5
2015	4820	7522	+2702	+56,1
прогнозирование общей выявляемости РПЖ:				
2012	576	637	+61	+10,6
2013	628	657	+29	+4,6
2014	679	761	+82	+12,1
2015	731	762	+31	+4,2
прогнозирование общей выявляемости по всему сектору патологии «МКБ + ДГПЖ + РПЖ»				
2012	5380	5504	+124	+2,3
2013	5990	5740	-250	-4,2
2014	6601	8220	+1619	+24,5
2015	7211	11028	+3817	+52,9
прогнозирование ранней выявляемости:				
прогнозирование ранней выявляемости МКБ:				
2012	30	60	+30	+100,0
2013	30	60	+30	+100,0
2014	30	60	+30	+100,0
2015	30	60	+30	+100,0
прогнозирование ранней выявляемости ДГПЖ:				
2012	25	80	+55	+220,0
2013	25	80	+55	+220,0
2014	25	80	+55	+220,0
2015	25	80	+55	+220,0
прогнозирование ранней выявляемости РПЖ:				
2012	39,9	77,1	+37,2	+93,2
2013	39,9	77,0	+37,1	+92,9
2014	39,9	77,1	+37,2	+93,2
2015	39,9	77,2	+37,3	+93,5
прогнозирование ранней выявляемости по всему сектору патологии «МКБ + ДГПЖ + РПЖ»				
2012	27,85	77,1	+49,2	+176,3
2013	27,87	76,6	+48,7	+174,6
2014	27,89	74,5	+46,6	+167,0
2015	27,90	75,1	+47,2	+169,2

При проведении сопоставительного анализа результатов прогнозирования и фактических значений показателей выявляемости оценивалась степень соответствия прогноза, полученного в 2011 году и реальных данных за период с 2012 по 2015 годы. Полученные результаты представлены в табл. 1., из которой видно, что после внедрения трехуровневой системы оказания урологической помощи по всем изучаемым формам патологии выявляемость заболеваний превысила прогнозируемые значения.

Так, по состоянию на 2015 год *общая выявляемость* мочекаменной болезни превысила прогнозируемую величину на 68,1%, доброкачественной гиперплазии предстательной железы – на 56,1%, рака предстательной железы – на 4,2%, всех изучаемых форм урологической патологии – на 52,9% (табл. 1).

Ранняя выявляемость изучаемых форм урологической патологии на протяжении 2005-2011 гг. оставалась на одном уровне, в связи с чем на краткосрочный период прогнозировался их прежний уровень – 30,0%, 25,0%, 39,9% и 27,8% соответственно.

По состоянию на 2015 год фактическая *ранняя выявляемость* мочекаменной болезни превысила прогнозируемую величину на 100,0%, доброкачественной гиперплазии предстательной железы – на 220,0%, рака предстательной железы – на 93,5%, всех изучаемых форм урологической патологии – на 169,2% (табл. 1).

Результаты *краткосрочного прогнозирования до 2019 г по данным за 2005-2015 гг* представлены в табл. 2., из которых видно, что, несмотря на значительные колебания значений по обоим показателям выявляемости (общей и ранней), также имеется их тенденция к росту.

Так, при «новой» динамике к 2019 году *общая выявляемость* мочекаменной болезни в регионе должна составить 3610 чел., доброкачественной гиперплазии предстательной железы – 10116 чел., рака предстательной железы – 984 чел., всех изучаемых форм урологической патологии – 14877 чел. В отношении ранней выявляемости эти величины должны составить 60,2%, 82,1%, 79,1% и 77,5% соответственно.

При сравнении краткосрочных прогнозов динамики выявляемости изучаемых форм урологической патологии до и после внедрения трехуровневой системы организации урологической помощи населению региона было оценено прогнозируемое среднегодовое изменение анализируемых показателей (табл. 2.). Произведенный анализ показал, что по всем изучаемым формам урологической патологии

после внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранения изменился прогноз в сторону увеличения *общей* и, что самое важное, *ранней выявляемости* заболеваний.

Таблица 2

Сопоставительный анализ краткосрочных прогнозов выявляемости анализируемых заболеваний до и после внедрения трехуровневой системы

Показатели по выявляемости урологической патологии	прогнозируемое среднегодовое изменение показателя		изменение прогноза
	традиционный подход	разработанная трехуровневая система	
прогнозы общей выявляемости:			
МКБ, чел.	+160,1	+258,2	+98,1
ДГПЖ, чел.	+378,2	+648,4	+270,2
РПЖ, чел.	+51,5	+53,7	+2,2
весь сектор патологии, чел.	+610,5	+962,2	+351,7
прогнозы ранней выявляемости:			
МКБ, %	0	+0,7	+0,7
ДГПЖ, %	0	+1,7	+1,7
РПЖ, %	0	+1,6	+1,6
весь сектор патологии, %	0	+1,3	+1,3

Заключение. При подведении итогов исследования на основании результатов краткосрочного прогнозирования следует заключить, что после перехода от традиционного подхода к трехуровневой системе оказания урологической помощи населению имеют место следующие положительные изменения показателей общей и ранней выявляемости мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы:

– фактические показатели выявляемости при трехуровневой системе значительно лучше прогнозируемых при сохранении традиционного подхода;

– также после внедрения трехуровневой системы имеет место значительное улучшение прогноза выявляемости («новый» прогноз лучше «старого»).

Полученные прогностические данные помимо основных результатов исследования еще раз подтверждают эффективность примененных подходов к организации урологического здравоохранения.

Литература

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Ленинград, 1970. 319 с.

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва, 1999. 459 с.

3. Есауленко И.Э. Оптимизация управления медицинской помощью населению промышленно развитого региона на основе реструктуризации системы здравоохранения: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Воронеж, 1999. 32 с.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, 2002. 312 с.

5. Дюк В., Эммануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. Санкт-Петербург, 2003. 528 с.

6. Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. Москва, 2007. 800 с.

7. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. Москва, 2008. 512 с.

References

Gubler EV. Vychislitel'nye metody raspoznavaniya patologicheskikh protsessov [Computational methods for recognizing pathological processes]. Leningrad; 1970. Russian.

Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical and Biological Statistics]. Moscow; 1999. Russian.

Esaulenko IE. Optimizatsiya upravleniya meditsinskoy pomoshch'yu naseleniyu promyshlenno razvitogo regiona na osnove restrukturizatsii sistemy zdravookhraneniya [Optimization of management of medical care to the population of the industrialized region on the basis of health system restructuring] [dissertation]. Voronezh (Voronezh region); 1999. Russian.

Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh: primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data: application of the STATISTICA software package]. Moscow; 2002. Russian.

Dyuk V, Emmanuel' V. Informatsionnye tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh [Information technologies in biomedical research]. Sankt-Peterburg (Leningrad region); 2003. Russian.

Medik VA, Tokmachev MS. Matematicheskaya statistika v meditsine [Mathematical statistics in medicine]. Moscow; 2007. Russian.

Khalafyan AA. Statistica 6. Statisticheskiy analiz dannykh [Statistica 6. Statistical analysis of data]. Moscow; 2008. Russian.

8. Чопоров О.Н., Золотухин О.В., Болгов С.В. Алгоритмизация интеллектуального анализа данных о распространенности заболеваний на региональном и муниципальном уровнях // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2015. № 9. URL: http:// moit.vivt.ru / wpcontent / uploads /2015/ 06 / ChoporovZolotuhinBoglov_2_15_1.pdf (Дата обращения: 08.05.2017).

Choporov ON, Zolotukhin OV, Bolgov SV. Algoritmizatsiya intellektual'nogo analiza dannykh o rasprostranennosti zabolevaniy na regional'nom i munitsipal'nom urovnyakh [Algorithmization of intellectual analysis of data on the prevalence of diseases at the regional and municipal levels]. Modelirovanie, optimizatsiya i informatsionnye tekhnologii [internet]. 2015[cited 2017 May 08];9. Russian. Available from: http:// moit.vivt.ru / wpcontent / uploads /2015/ 06 / ChoporovZolotuhinBoglov_2_15_1.pdf

9. Чопоров О.Н., Болгов С.В., Манакин И.И. Особенности применения методов интеллектуального анализа данных и многоуровневого мониторинга при решении задачи рационализации медицинской помощи // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2015. Т.8, № 1. URL: http: //moit. vivt.ru / wp-content / uploads / 2015 / 04 / ChoporovBolgovManakin %20_1_15_1.pdf (Дата обращения: 08.05.2017).

Choporov ON, Bolgov SV, Manakin II. Osobennosti primeneniya metodov intellektual'nogo analiza dannykh i mnogourovnevogo monitoringa pri reshenii zadachi ratsionalizatsii meditsinskoy pomoshchi [Features of application of methods of the intellectual analysis of the data and multilevel monitoring at the decision of a problem of rationalization of medical aid]. Modelirovanie, optimizatsiya i informatsionnye tekhnologii [internet]. 2015[cited 20147 May 08];8(1). Russian. Available from http: //moit. vivt.ru / wp-content / uploads / 2015 / 04 / ChoporovBolgovManakin %20_1_15_1.pdf.

10. Колесов Ю.Б., Сениченков Ю.Б. Моделирование систем. Объектно-ориентированный подход. Санкт-Петербург, 2012. 185 с.

Kolesov YuB, Senichenkov YuB. Modelirovanie sistem. Ob"ektno-orientirovannyy podkhod [Modeling of systems. Object-oriented approach]. Sankt-Peterburg; 2012. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 196–202
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 196–202

Раздел VII

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 616-092.11

МЕТОДИКА РАНЖИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ПРИ СИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЯХ ЗДОРОВЬЯ ПО ТИПУ «ОФИСНОГО СИНДРОМА» У МЕНЕДЖЕРОВ МЕЛКИХ И КРУПНЫХ КОММЕРЧЕСКИХ СТРУКТУР

Ю.В. ВАЛОВА

Кубанский государственный медицинский университет,
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Краснодарский край, 350063, Россия

Аннотация. Обследованы в рамках обязательных профилактических осмотров в 2015-2017 годах менеджеры крупных (*n*=280) и мелких (*n*=280) предприятий Краснодарского края. В рамках собственного исследования было проведено медико-социологическое анкетирование этого же контингента, где офисные работники (делопроизводители, администраторы, офис-менеджеры, референты, программисты, маркетологи, секретари, помощники и советники руководителей фирм и представители других офис-специальностей) открыто выражали мнение о степени влияния того или иного внешнего или внутрикорпоративного фактора на деловую активность персонала конкретной коммерческой структуры. По результатам проведенного опроса ($p<0,05$) была сформирована авторская ранговая кластерификация факторов, влияющих на интенсивность и качество труда названных категорий менеджеров. Этими основными кластерами профессиональных рисков согласно данных опроса были: 1) кластер медико-экологических факторов; 2) кластер социо-культуральных факторов; 3) кластер экономических факторов; 4) кластер правовых факторов. Ранговая кластерификация медико-экологических факторов выявила, что наибольшую обеспокоенность у офисных работников вызывает низкий (по их мнению) уровень управления здравоохранением.

Ключевые слова: системные нарушения здоровья у менеджеров.

METHODOLOGY OF MODELING OF MODERN FACTORS OF PROFESSIONAL RISK WITH SYSTEMIC HEALTH DISTURBANCES BY "OFFICE SYNDROME" TYPE AT MANAGERS OF SMALL AND LARGE COMMERCIAL STRUCTURES

Yu.V. VALOVA

Kuban State Medical University, str. Mitrofana Sedina, 4, Krasnodar, Krasnodar Territory, 350063, Russia

Abstract. Examined in the context of mandatory prophylactic examinations in 2015-2017 years of managers of large (n= 280) and small (n= 280) enterprises of Krasnodar region. Within the framework of own research was conducted by medical and sociological questionnaires from the same contingent, where Office workers (clerks, administrators, Office managers, Secretaries, programmers, marketers, secretaries, aides and advisers to the heads of companies and representatives of other Office specialties) openly expressed opinions about the impact of a corporate or external factor on the business activity of specific commercial personnel structure. According to the results of the poll ($p< 0.05$) was formed by an author's rank klasterifikacija factors influencing labour intensity and quality of the listed categories of managers. These basic clusters of occupational risks according to the data of the survey were: 1) cluster of medical and environmental factors; 2) cluster of socio-cultural factors; 3) cluster economic factors; 4) cluster-legal factors. Rank klasterifikacija of medical and environmental factors identified that the greatest concern among Office workers causes low (in their opinion) level of health management.

Key words: Health system violations of the Office managers.

Современные условия развития бизнеса требуют переосмысления традиционных методик оценки состояния здоровья отдельных групп населения, проблем их работоспособности как на отдельных предприятиях, так и в различных отраслевых структурах хозяйствования. Отраслевые особенности развития мелких и крупных коммерческих структур не позволяют исследователям, изучающим закономерности развития общественного здоровья, своевременно выявлять и предупреждать негативное влияние новых ингредиентов профессионального риска, в т.ч. факторов внешней среды, на качество труда ранее слабо изученных социальных групп населения. По свидетельству ученых, работающих в сфере общественного здоровья и здравоохранения [1], на российском сегменте рынка труда одной из слабо изученных за последние 5-7 лет социально значимой группой населения является управленческий персонал офисов в различных хозяйственных сферах.

При проведении собственных исследований интенсивности и качества труда (табл. 1), а также сопряженных с ними изменений показателей здоровья (табл. 2) менеджеров мелких и крупных коммерческих структур Краснодарского края, было констатировано на статистически достоверном уровне наблюдений (n=282, p<0,05), что условия и образ жизни этой категории трудоспособного населения можно соотнести с встречающейся в зарубежной исследовательской литературе научной характеристикой так называемого «прекариата», пришедшего терминологически на рубеже XX и XXI веков (из-за изменившихся условий зкономического и социального развития общества) на смену понятию «пролетариат» [2]. Идентифицирована отдельная прослойка прекариата, состоящая из многочисленных категорий офисных служащих (секретари, помощники и советники руководителей фирм, менеджеры по работе с персоналом, офис-менеджеры, администраторы, референты, имидж-мейкеры, спич-райтеры, делопроизводители, маркет-менеджеры, программисты, специалисты по рекламе и др.), которые терминализированы как «инджойриат» (от англ. *injoy* –пользоваться), т.е. постоянно мигрирующее трудовое сообщество индивидуумов, пользующихся (без отчуждения у собственника) не принадлежащей им интеллектуальной технологией вкупе с чужой инновационно-информационной техникой для извлечения личной экономической прибыли, а также для удовлетворения собственных профессиональных и карьерных амбиций.

В России о качестве здоровья этой новой социальной группы авторитетные исследователи, изучающие закономерности развития общественного здоровья [3], массово заговорили только после того, как численность работников, суммарно занятых в производстве и интенсивном промышленном использовании *IT*-технологий, в т.ч. отечественными коммерческими структурами интернет-холдингов *Kaspersky, Mail.Ru Grup, Яндекс,* приблизилась к таким гигантам военно-промышленного комплекса, как Казанский вертолетный завод, компания «Сухой», Уралвагонзавод, концерн «Калашников» и т.д. При этом, по свидетельству [4] названные интернет-холдинги возглавили ежегодный рейтинг «50 крупнейших технологических компаний России». Ранее уже сообщалось о выявленных тенденциях нарушения здоровья офисных работников [5]. По нашим статистически достоверным (n=282, p<0,05) исследованиям 2015-2017 годов, обнаруженная и быстро нарастающая динамика нарушений показателей здоровья у представителей российского «инджойриата» может быть научно оценена не как отдельные проявления «офисного синдрома», а как системные влияния негативных факторов внешней среды на общественное здоровье социально значимой группы населения России, каковой по нашему мнению сегодня и является многочисленный офисный персонал крупных и малых предприятий, составляющий на 01.01.2017 года по документам Росстата 26,4% от общего числа работающих в хозяйственных отраслях РФ [4]. В этой связи, комментируя данные табл.1, следует констатировать, что в рамках собственного исследования в 2015-2017 годах было проведено медико-социологическое анкетирование менеджеров мелких (n=280) и крупных (n=280) предприятий Краснодарского края, где офисные работники (делопроизводители, администраторы, офис-менеджеры, референты, программисты, маркетологи, секретари, помощники и советники руководителей фирм и представители других офис- специальностей) открыто выражали мнение о степени влияния того или иного внешнего или внутрикорпоративного фактора на деловую активность персонала конкретной коммерческой структуры. По

результатам проведенного опроса ($n_{общ.}$=560, p<0,05) была сформирована авторская ранговая кластерификация факторов, влияющих на интенсивность и качество труда названных категорий менеджеров. Указанная научная систематизация включала 4 кластера характеристик деловой активности офисных служащих, которые (по мнению опрошенных) выступали в качестве коррелянтов между увеличением интенсивности труда и риском повышения заболеваемости у названных категорий работников. Этими основными кластерами профессиональных рисков были: 1) кластер медико-экологических факторов; 2) кластер социо-культуральных факторов; 3) кластер экономических факторов; 4) кластер правовых факторов. Ранговая кластерификация медико-экологических факторов выявила, что наибольшую обеспокоенность у офисных работников вызывает низкий (по их мнению) уровень управления здравоохранением. Это (как ведущие факторы 1 и 2 рангов по системе четырехклассной оценки при p<0,05) выделили в названном кластере профессиональных рисков суммарно 91,76% менеджеров мелких и 77,14% менеджеров крупных предприятий, посчитав, что в случае их возможного заболевания из-за вынужденной сверхинтенсивности труда, в изучаемом регионе им не будет оказана надлежащая высококвалифицированная медицинская помощь в местных учреждениях здравоохранения, или не будет своевременно выявлена на профосмотрах истинная картина их нездоровья.

Из других профессиональных факторов медико-экологического кластера 83-84% опрошенных выделяли плохую (по их мнению) экологию в регионе проживания, в чем они видели корреляционную связь между риском возникновения профессиональных расстройств здоровья (обозначаемых в последнее пятилетие в отечественной и иностранной литературе термином «офисный синдром» [5] и рыночными ситуациями, заставляющими работодателей требовать резкого повышения интенсификации труда. Кроме этого, с риском повышения собственной заболеваемости 45-48% опрошенных менеджеров связывали появление стихийных свалок бытовых отходов или сокращение лесопарковых зон в непосредственной близости от расположения зданий, где они работают.

Обсуждая данные кластера социо-культуральных факторов профессионального риска (табл. 1) следует подчеркнуть, что наибольший процент опрошенных в потенциальном развитии собственного нездоровья выделяли в качестве критериев первого ранга (по системе четырехклассной оценки при p<0,05) – нерегулярное или калорийно избыточное питание из-за отсутствия рабочей столовой или удаленности фирмы от предприятий общепита (68-70% опрошенных), а также гиподинамию из- за малоподвижного характера выполнения необходимых производственных заданий, включая обязательную многочасовую работу за компьютером (75-77,5% опрошенных). Это коррелирует с результатами наших исследований, представленными в табл. 2, где подчеркивается сопряженность таких показателей нездоровья офисных работников, как ожирение, нарушения в функционировании органа зрения по типу «синдрома сухого глаза», слабо индентифицирующиеся этиологически мышечные боли в шее и верхних конечностях, парестезии и слабость в мышцах правой кисти (вследствие многочасовой работы с компьтерной «мышью»), вегетососудистые дистонии и др. Как фактор профессионального риска первого ранга фигурирует в перечне ответов (как объективная производственная реалия, негативно сказывающаяся на качестве труда) характеристика конфликтных отношений. Причём, 57-60% опрошенных указывают, что конфликтный характер не только производственных, но и бытовых отношений (т.ч. в брачно-семейных), включая высокий уровень разводов у членов коллектива, негативно сказывается на интенсивности и качестве труда изучаемых категорий офисных работников.

Комментируя ответы опрошенных, отмечается их рыночное осознание производственной важности кластера экономических факторов, при этом 87,5% менеджеров мелких коммерческих фирм указали в качестве профессиональных рисков первого ранга – появление в сегменте производственных интересов небольшой фирмы агрессивных конкурентов. Малый бизнес, не обладающий большими финансовыми резервами, может рассчитывать в неблагоприятных рыночных условиях только на интенсификацию труда своих малочисленных коллективов, что закономерно (как стрессонасыщенная производственная ситуация) может приводить к повышению заболеваемости работников.

Таблица 1

Кластеры профессиональных факторов, коррелирующих интенсивность и качество труда с риском повышения заболеваемости у менеджеров крупных и мелких предприятий. Результаты собственного медико-социологического опроса 2015-2017 годов.*)

Авторская ранговая кластерификация факторов, **влияющих на интенсивность и качество труда менеджеров** мелких (*n*=280) и крупных (*n*=280) предприятий.*)**числитель** – ответы менеджеров крупных предприятий; **знаменатель** – ответы менеджеров мелких предприятий.	Мнение опрашиваемых работников (*n*=560, *p*<0,05)		**ранжированность** влияния факторов профессионального риска	
	абсолютное влияние **(1 ранг)** (чел./ %)	Особое влияние **(2 ранг)** (чел./ %)	слабое влияние **(3 ранг)** (чел./ %)	индифферентное влияние **(4 ранг)** (чел./ %)
1.Кластер медико- экологических факторов:				
– *уровень управления здравоохранением* в регионе (своевременность проведения профосмотров, наличие квалифицированных медицинских кадров и современной лечебно-диагностическо аппаратуры в местных учреждениях здравоохранения, др.);	92 32,86% 106 (37,8%)	124 (44,28%) 151 (53,96%)	61 (21,78%) 17 (6,09%)	3 (1,08%) 6 (2,15%)
– *наличие эндемий* из-за плохой экологии региона (например, повышенного уровня радиации, снижения содержания природного йода в питьевой воде);	29 (10,36%) 33 (11,79%)	237 (84,64%) 233 (83,21%)	12 (4,29%) 9 (3,21%)	2 (0,71%) 5 (1,79%)
– *сокращение* лесопарковых зон в регионе вследствие промышленного или жилищного строительства, появления стихийных свалок отходов.	135 (48,2%) 126 (45,0%)	128 (45,72%) 136 (48,57%)	13 (4,65% 15 (5,35%)	4 (1,43%) 3 (1,08%)
2.Кластер социо-культуральных факторов:				
– *иррациональное* (нерегулярное, калорийно избы- точное) *питание* из-за отсутствия рабочей столовой или удаленности фирмы от предприятий общепита;	196 (70,0%) 191 (68,2%)	62 (22,14%) 61 (21,79%)	14 (5,0%) 18 (6,44%)	8 (2,86%) 10 (3,57%)
– *гиподинамия* из- за малоподвижного характера производственных действий, включая обязательную многочасовую работу за компьютером;	217 (77,5%) 210 (75,0%)	36 (12,85%) 41 (14,64%)	25 (8,94%) 29 (10,36%)	2 (0,71%) 0 (0%)
– *конфликтный характер* производственных и бытовых, т.ч. брачно-семейных отношений, включая высокий уровень разводов у членов коллектива.	168 (60,0%) 161 (57,5%)	82 (29,28%) 83 (29,64%)	24 (8,57%) 27 (9,65%)	6 (2,15%) 9 (3,21%)
3.Кластер экономических факторов:				
– *появление* в сегменте производственных интересов фирмы агрессивных рыночных конкурентов;	203 (72,5%) 245 (87,5%)	74 (26,42%) 33 (11,79%)	3 (1,08%) 2 (0,71%)	0 (0%) 0 (0%)
– *внешнеэкономические* антироссийские санкции, затрагивающие рыночные интересы предприятия;	81 (28,93%) 30 (10,71%)	99 (35,36%) 80 (28,57%)	96 (34,28%) 112 (40,0%)	4 (1,43%) 58 (20,72%)
– введение систем оплаты на основании микроэлементного нормирования индивидуального труда различных категорий офисных работников;	92 (32,86%) 96 (34,29%)	105 (37,5%) 140 (50,0%)	78 (27,85%) 36 (12,85%)	5 (1,79%) 8 (2,86%)
– *уровень* прожиточного минимума, безработицы и востребованности различных категорий офисных работников в конкретном регионе РФ.	97 (34,64%) 217 (77,5%)	95 (33,93%) 50 (17,85%)	88 (31,43%) 13 (4,65%)	0 (0%) 0 (0%)
4.Кластер правовых факторов:				
– *обновление* документов действующего законодательства РФ, изменяющее правовой статус фирмы на занимаемом ею сегменте отечественного рынка;	92 (32,86%) 140 (50,0%)	79 (28,21%) 96 (34,28%)	89 (31,79%) 33 (11,79%)	20 (7,14%) 11 (3,93%)
– *смена владельца* (акционеров), организационно-правовой формы предприятия-работодателя.	184 (65,7%) 231 (82,5%)	46 (16,44%) 41 (14,64%)	34 (12,14%) 8 (2,86%)	16 (5,72%) 0 (0%)

Одновременно, как показывают статистически достоверные данные подраздела 3 табл. 1, менеджеры крупных предприятий более спокойно, чем их коллеги из малых предприятий, отнеслись к появлению агрессивных конкурентов, поскольку обеспокоенность этим фактором была у офисных работников мега- фирм ниже на 15%, т.к. рыночным позитивом на стороне крупных коммерческих игроков являлись как дорогостоящие технологии, так и находящиеся в их распоряжении материально- технические авуары, гарантирующие (в отличие от мелких фирм) стабильное положение на занимаемом сегменте рынка. К тому же менеджеры крупных предприятий, более реалистично, чем их коллеги из малых фирм оценивали риск повышения заболеваемости в контексте потенциальной стрессонасыщенности производственной ситуации, связанной с декларируемым нововведением на федеральном уровне унифицированных систем оплаты трудозатрат, в т.ч. на основании микроэлементного нормирования индивидуального труда различных категорий офисных работников. Подтверждением также служат данные подраздела 3 табл. 1, из которых явствует, что лишь 37,5% опрошенных менеджеров крупных предприятий, уверенных в своей высокой профессиональной подготовке и многолет-

нем опыте, с повышенной обеспокоенностью воспринимали свою грядущую переаттестацию на основании микроэлементного нормирования индивидуального труда, тогда как подобные стрессовые реакции, связанные с неуверенностью в своей профессиональной компетенции, регистрировались во время описываемого научного исследования у 50% офисных работников малых коммерческих фирм. Ещё большее количество менеджеров малых предприятий (77,5%) выделяло в кластере экономических факторов, коррелирующих интенсивность и качество труда с риском повышения заболеваемости, такую характеристику как уровень прожиточного минимума, безработицы и востребованности различных категорий офисных работников в конкретном регионе РФ. При этом, многолетняя система подготовки высококвалифицированных кадров, существующая в большинстве обследованных нами крупных предприятий Краснодарского края (например, таких как сеть супермаркетов «Магнит», включая их узкую специализацию на «Магнит-косметик», «Магнит-семейный» и др.) позволяла большинству опрошенных нами менеджеров этой крупной торговой сети (65,36% при $p<0,05$) не относить уровень безработицы к первому рангу факторов профессионального риска, поскольку их стрессоустойчивость коррелировала с высоким уровнем их деловой компетенции. Особо следует подчеркнуть тот факт, что 89,29% менеджеров малых предприятий и 71,07% менеджеров крупных предприятий (баз исследования) не выделяли внешнеэкономические антироссийские санкции, затрагивающие рыночные интересы предприятия, в качестве критериев первого ранга (по системе четырехклассной оценки при $p<0,05$), т.е. констатировали слабое влияние подобного рыночного фактора на риск повышения заболеваемости у большинства работников изучаемых предприятий, относящихся по оценке Росстата к одной из социально значимых страт населения в хозяйственных отраслях РФ [4].

Среди характеристик рыночной среды, коррелирующих интенсивность и качество труда с риском повышения заболеваемости у менеджеров крупных и мелких предприятий, в рамках исследования нами был выделен кластер правовых факторов. Ведущими из них для менеджеров мелких коммерческих фирм стала у 82,5% опрошенных – смена владельца, акционеров или организационно-правовой формы предприятия-работодателя, тогда как обновление документов действующего законодательства РФ, изменяющее правовой статус фирмы на занимаемом ею сегменте отечественного рынка, явилось стрессонасыщенной ситуацией для 50% офисных работников мелких коммерческих фирм. Вышеизложенное во многом сформировало системные нарушения здоровья у изучаемого контингента (табл. 2).

Данные табл. 2, показывают, что по результатам проведенных обязательных профилактических осмотров членов коллективов баз исследования (сети супермаркетов «Магнит», включая их узкую специализацию на «Магнит-косметик», «Магнит-семейный», и мелких предприятий розничной торговли на территории Краснодарского края), на статистически достоверном уровне наблюдений (n=560, $p<0,05$) была выявлена основная этиопатологическая база ряда основных компонентов, так называемого «офисного синдрома», т.е. системных нарушений здоровья у персонала, выполняющего организационную работу в названных предприятиях. Одним из ведущих подобных компонентов выступали нарушения в функционировании органа зрения по типу «синдрома сухого глаза», которыми страдали обследуемые (84-85%) из-за длительного пользования компьютером в течении всего рабочего дня. Этиологически сходной патологией страдали 82-84% обследуемых, у которых при профосмотрах были диагностированы парестезии и слабость в мышцах правой кисти (из-за многочасовой работы в офисе с компьютерной «мышью») вкупе с мышечными болями в шее и верхних конечностях (72-74% обследованных). У значительного процента офисных сотрудников баз исследования отмечались в период 2015-2017 годов (52-53% от общего числа наблюдаемых) соматоформные вегетативные дисфункции по типу нейроциркуляторных кардиодистоний.

Таблица 2

Медицинские характеристики и частота выявления системных нарушений здоровья по типу «офисного синдрома» у менеджеров мелких и крупных предприятий. Результаты профосмотров 2015-2017 годов офисных сотрудников баз исследования

Этиопатология компонентов термина «офисный синдром» как фактора профессионального риска у изучаемого контингента из баз исследования	менеджеры крупных фирм (n=280, p<0,05)	менеджеры мелких фирм (n=280, p<0,05)
– абдоминальное ожирение и дислипидемии алиментарного или смешанного генеза;	169 чел. (60,35%)	218 чел. (77,86%)
–нарушения в функционировании органа зрения по типу «синдрома сухого глаза»;	240 чел. (85,71%)	237 чел. (84,64%)
– слабо индентифицирующиеся этиологически мышечные боли в шее и верхних конечностях;	209 чел. (74,64%)	204 чел. (72,85%)
– парестезии и слабость в мышцах правой кисти (вследствие многочасовой работы в офисе с компьютерной «мышью»);	232 чел. (82,85%)	236 чел. (84,28%)
– соматоформные вегетативные дисфункции по типу нейроциркуляторных кардиодистоний;	146 чел. (52,14%)	149 чел. (53,21%)
– психо-эмоциональная напряженность как следствие избыточного электромагнитного излучения компьютеров и аппаратов сотовой связи, сопряженная в классификациях ВОЗ с астенией, хронической или невротической слабостью, усталостью, переутомлением или состоянием истощения жизненных сил (рубрики *R* 53 и *Z* 73 по МКБ-*X*);	214 чел. (76,42%)	211 чел. (75,35%)
– хронический геморроидальный болевой синдром, варикоз и тромбофлебиты сосудов нижних конечностей, обусловленные гиподинамией из-за вынужденного малоподвижного алгоритма производственной деятельности в офисе;	95 чел. (33,92%)	97 чел. (34,64%)
– хронические заболевания желудочно-кишечного тракта из-за иррационального питания;	145 чел. (51,78%)	188 чел. (67,14%)
– хронические заболевания верхних дыхательных путей вследствие курения, неправильного кондиционирования или скученности работников в офисных помещениях малой площади.	127 чел. (45,35%)	176 чел. (62,85%)

Вместе с тем, 75-76% офисных менеджеров была свойственна высокая степень психо-эмоциональной напряженности как следствие избыточного электромагнитного излучения компьютеров и аппаратов сотовой связи, сопряженная в классификациях ВОЗ с астенией, хронической или невротической слабостью, усталостью, переутомлением или состоянием истощения жизненных сил (рубрики *R* 53 и *Z* 73 по МКБ-*X*). На фоне разнящихся по своей величине данных об абдоминальном ожирении и дислипидемиях алиментарного или смешанного генеза у 77,86% менеджеров мелких фирм и 60,35% офисных работников крупных баз исследования – закономерным выглядит тот факт, что именно менеджеры мелких фирм в 1,3 раза чаще своих коллег из крупных предприятий имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта из-за иррационального питания. Это объяснялось наличием у ряда крупных фирм своих рабочих столовых, что позволяло как-то упорядочить режим принятия пищи сотрудниками в течение трудового дня. Одновременно до 48% наблюдаемых нами мелких фирм имели свои офисы в отдалении от точек общественного питания, что вынуждало работников этих предприятий питаться в основном бутербродами, захваченными из дома, или гамбургерами (чизбургерами, сендвичами, канапе, тартинками, валованами, чизкейками) и другими избыточно калорийными продуктами современного сетевого общепита. Нельзя также не привести данные профосмотров, свидетельствующие о том, что офисные работники мелких фирм в 1,4 раза чаще, чем менеджеры крупных предприятий страдали хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей не только вследствие пристрастия к курению, но и из-за неправильного кондиционирования или скученности работников малых предприятий в офисных помещениях недостаточной по нормам СНИП производственной площади.

Выводы:

1. По результатам ежегодных профилактических осмотров и собственного медико-социологического опроса 2015-2017 годов была сформирована авторская ранговая кластерификация факторов, достоверно коррелирующих (p<0,05) интенсивность и качество труда с риском повышения заболеваемости у менеджеров крупных (n=280) и мелких (n=280) предприятий. Основными кластерами профессиональных рисков согласно данных опроса были: 1) кластер медико-экологических факторов; 2)

кластер социо-культуральных факторов; 3) кластер экономических факторов; 4) кластер правовых факторов. Совокупная ранговая кластерификация факторов выявила, что наибольшую обеспокоенность у офисных работников вызывает низкий (по их мнению) уровень управления здравоохранением.

2. Наибольший процент опрошенных в потенциальном развитии собственного нездоровья выделяли в качестве критериев первого ранга (по системе четырехклассной оценки при $p<0,05$) нерегулярное или калорийно избыточное питание из-за отсутствия рабочей столовой или удаленности фирмы от предприятий общепита (68-70%), а также гиподинамию из- за малоподвижного характера выполнения необходимых производственных заданий, включая обязательную для менеджеров многочасовую работу за компьютером (75-77,5%).

3. Одним из ведущих компонентов системных нарушений здоровья в виде часто употребляемого в современной научной литературе термина «офисный синдром» у персонала, выполняющего организационную работу, у персонала названных предприятий выступала патология в функционировании органа зрения по типу «синдрома сухого глаза», которой страдали обследуемые (84-85%) из-за длительного пользования компьютером в течении всего рабочего дня. Этиологически сходной патологией страдали также 82-84% обследуемых, у которых при профосмотрах были диагностированы парестезии и слабость в мышцах правой кисти (из-за многочасовой работы в офисе с компьютерной «мышью») вкупе с мышечными болями в шее и верхних конечностях (72-74% обследованных).

Литература

1. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром // Русский медицинский журнал. 2011. № 30. С. 192.
2. Онищенко Г.Г., Ракитский В.Н., Синода В.А., Трухина Г.М., Луценко Л.А., Сухова А.В. Сохранение здоровья работников при внедрении здоровье и ресурсосберегающей технологии // Здравоохр. Рос. Федерации. 2015. №6. С. 4–8.
3. Рабочая сила, занятость и безработица в России. Статистический сборник. рубрика «Официальная статистика». Интернет-портал Росстата. 2017. (http://www.gks.ru).
4. Стародубов В.И., Соболева Н.П., Алексеенко С.Н. Система образования в области профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни в медицинском вузе // Фундаментальные исследования. 2013. №5, Ч. II. С. 398–403.
5. Стэндинг Г. Прекариат: новый опасный класс. Москва: Пресс,, 2014. 316 с.
6. Сухаревская А.А., Русяева П.Д. Рейтинг РБК – новые лидеры // РБК-новости. 2016. №32. С.24.

References

Danilov AB, Kurganova YuM. Ofisnyy sindrom [Office Syndrome]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2011;30:192. Russian.
Onishchenko GG, Rakitskiy VN, Sinoda VA, Trukhina GM, Lutsenko LA, Sukhova AV. Sokhranenie zdorov'ya rabotnikov pri vnedrenii zdorov'e i resursosberegayushchey tekhnologii [Preserving the health of employees in the implementation of health and resource-saving technology]. Zdravookhr. Ros. Federatsii. 2015;6:4-8. Russian.
Labor force, employment and unemployment in Russia. Statistical collection. heading "Official statistics". Internet portal of Rosstat. 2017. (http://www.gks.ru). Russian.
Starodubov VI, Soboleva NP, Alekseenko SN. Sistema obrazovaniya v oblasti profilaktiki zabolevaniy i formirovaniya zdorovogo obraza zhizni v meditsinskom vuze [The system of education in the field of disease prevention and the formation of a healthy lifestyle in a medical school]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;5-II:398–403. Russian.
Stending G. Prekariat: novyy opasnyy klass [Prekaryat: a new dangerous class]. Moskva: Press; 2014. Russian.
Sukharevskaya AA, Rusyaeva PD. Reyting RBK – novye lidery [RBC Rating - New Leaders]. RBK-novosti. 2016;32:24. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 203–210
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 203–210

УДК: 616-092.11

ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ОФИСНОГО ПЕРСОНАЛА ПРИРОДНЫМИ БАЛЬНЕОФАКТОРАМИ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Ю.В. ВАЛОВА

Кубанский государственный медицинский университет,
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Краснодарский край, 350063, Россия

Аннотация. В проведенном экспериментальном исследовании на статистически достоверном уровне наблюдений ($n_{общ.}$= 556 при p<0,05) научно обоснован тот факт, что минеральные воды Краснодарского края «Геленджикская», «Пластунская», «Сочинская», «Лазаревская», «Лазаревские родники» (как жидкостный природный диакустик) способны предупреждать болезнетворные акустико-квадратичные эффекты, обусловленные затяжными сеансами сотовой связи, провоцирующими (на частоте 900-1800 мегагерц) в жидкостных средах биологических тканей гипердавление на внутреннюю интиму кровеносного сосуда, параллельно подвергая её движением среды в звуковой волне процессу УЗ-коагуляции, диспергирования и кавитации. Последнее позволило автору в рамках собственных оригинальных бальнеотерапевтических технологий в 2015-2017 годах: 1) нормализовать внутриглазное давление в основной группе наблюдения в 2,2 раза (в контрольной группе после применения тривиальной медикаментозной терапии аналогичный показатель улучшился только в 1,6 раза); 2) снизить слезопродукцию, уменьшить гиперемию и отёк конъюнктивы глаза в 4,2 раза (в контрольной группе аналогичный показатель улучшился только в 3,2 раза); 3) компенсировать жалобы на ощущение «песка в глазу», жжение, светобоязнь почти у 56% пациентов из основной группы наблюдения, т.е. улучшить исходный показатель в 3,3 раза, тогда как в контрольной группе после использования медикаментозных средств лечения аналогичный показатель улучшился только в 2,1 раза).

Ключевые слова: восстановление показателей здоровья офисного персонала.

TECHNOLOGIES FOR RECOVERY OF HEALTH INDICATORS OF OFFICE PERSONNEL BY NATURAL BALNEOFACTORS OF KRASNODAR TERRITORY

Yu.V. VALOVA

Kuban State Medical University, str. Mitrofana Sedina, 4, Krasnodar, Krasnodar Territory, 350063, Russia

Abstract. A pilot study on statistically reliable level measurement scientific substantiated the fact that mineral water Krasnodar region «Plastunskaya», «Sochi», «Lazarevskaya», «Lazarevski Springs» (as liquid natural diakustik) can prevent pathogenic acoustic-quadratic effects arising from prolonged cellular provoking sessions (at a frequency of 900-1800 MHz) in liquid biological tissues Wednesday giperdavlenie on the inner blood vessel intima, parallel to her movement Wednesday in putting sound wave process UZ-coagulation, dispersing and cavitation. Most the author within the own original balneotherapeutic technologies in 2015-2017 years: 1) normalize the intraocular pressure in the main observation in 2.2 times (in the control After applying Group trivial drug therapy has the same only 1.6 times); 2) reduce slezoprodukciju, reduce hyperemia and swelling of the conjunctiva of the eye in 4.2 times (similar to the in the control group only has 3.2 times); 3) to offset complaints about the feeling of «sand in the eye» pain, photophobia almost 56% of patients from the main Observer Group, i.e. to improve the original figure of 3.3 times, whereas in the control group after using medication treatment the same indicator had improved only 2.1 times).

Key words: restore health office staff.

За последнее десятилетие сведения о клинико-функциональных проявлениях компьютерной болезни и степени её распространённости среди различных социальных групп населения в различных странах становятся всё менее противоречивыми. Одновременно, даже те

представители мировой медицинской общественности, отрицавшие некогда само существование термина «компьютерная болезнь», всё более лояльно начинают относится к его существованию во многих Национальных классификациях болезней, принятых уже в XXI веке. Бесспорным остаётся другое: никто из яростных противников этих новоблагословенных классификаций, так называемой, компьютерной болезни никогда не отрекался от необходимости научного поиска инновационных методических и методологических подходов к профилактике и лечению самих симптомов названного заболевания. Наоборот, ведущие мировые медицинские школы [1] признают тот научный факт, что длительное и бесконтрольное общение с ноутбуком, планшетником или аппаратом сотовой связи) вызывает у индивидуумов не только слабость, внешне беспричинные раздражительность и головные боли. В современных профессиональных источниках мы легко находим свидетельства действий медицинского сообщества, целенаправленных на лечение отдельных симптомов какого-то заболевания, явно провоцируемого негативным воздействием компьютера на биологические ткани и психоэмоциональную сферу человека. Вместе с тем, элементарная научная логика подсказывает: если есть отдельные симптомы неведомого пока ещё недуга, то должна быть классификационно обозначена (вернее, изучена) и сама болезнь. Следуя этому постулату, *Австрийская Медицинская Ассоциация* (AMA) в 2013 году ввела в Национальную Классификацию Болезней пресловутый термин «компьютерная болезнь», а многочисленные частные медико-обучающие Центры (в т.ч. американо-австрийские), группирующиеся вокруг AMA, стали интенсивно проводить курсы сертификации врачей-«компьютерологов», т.е. специализирующихся на формах и методах медицинской помощи, предоставляемых пациентам с вышеописанными клинико-физиологическими нарушениями, спровоцированными длительным (от 3-х и более часов) ежедневным общением с компьютером (включая детские игрушки с вмонтированными в них компьютерными блоками управления) или с устройствами сотовой связи. Между тем, в специальной литературе как в конце XX, так и в начале XXI века имеются научные свидетельства осмысления возможного механизма развития компьютерной болезни и синдрома генерализованной утомляемости от сотовой связи. На наш взгляд, подобные механизмы могут быть реально связаны ещё с фундаментальными исследованиями советских академиков Л.Д. Ландау и И.Е. Тамма, которые (создавая в 50-70 годы прошлого столетия теорию электродинамики сплошных сред) сформулировали определение, так называемых, пондемоторных сил как фактора, действующего на изменение тензора диэлектрической проницаемости однородной среды не только в твёрдых диэлектриках, но и в биологических тканях, выступающих в роли непосредственного магнетика, т.е. объекта, способного подвергнуться магнитострикции (в данном случае – качественному изменению нормо-функциональных свойств тканей человека под влиянием внешних электромагнитных полей, приводящих в т.ч. к деформации кристаллической решётки микроэлементов в клеточных жидкостях). Именно клеточный уровень подобных исследований заложил основы сегодняшнего научного осмысления сущности влияния методов бальнеотерапии для менеджеров, подверженным нарушениям здоровья по типу «офисного синдрома». Поводом к этому послужили результаты наших наблюдений при применении названному контингенту пациентов таких вод Краснодарского края, как «Геленджикская», «Пластунская», «Сочинская», «Лазаревская», где содержание ионов фтора приближается к 3,5 мг/л, а природной воде «Лазаревские родники» к 1,1 мг/л. Это позволяет исключительно активно повышать показатели кислородной насыщаемости крови, т.е. в итоге повышать уровень гемоглобина. Более того, нашлись и научные обоснования считать наши бальнеометоды нано-технологиями, поскольку именно они попадают под методологическую расшифровку этого термина [6]. Предлагаемые нами методы бальнеотерапии клинико-функциональных нарушений здоровья менеджеров по типу «офисного синдрома» [7] как нельзя более подходят под это определение нано-технологий, поскольку есть основания полагать о том, что отрицательный эффект длительного общения человека с компьютером и средствами сотовой связи обусловлен, так называемой, клеточной тахионной конденсацией, т.е. процессом, в котором скалярное (тахионное) поле определённой гравитационной массы порождает внутри биологической клетки

некий отрицательный энергетический конденсат, описанный ещё Л.Д. Ландау [2] в исследованиях по теории квантового поля. Логично предположить, что именно этот конденсат посредством негативного воздействия на функционирование митохондрий (зачастую называемых энергетическими станциями клетки) опускает до минимума биологической активности саму потенциальную энергию клетки. Указанные теоретические выкладки могут научно обосновать место предлагаемых нами бальнеологических методов профилактики проявлений системных нарушений здоровья менеджеров по типу «офисного синдрома» как нано-технологий, укладывающихся не только в каноны существующей Стандартной модели физики элементарных частиц [3], но и в столь популярный сегодня хиггсовский алгоритм спонтанной транформации симметричной электрослабой внутриклеточной биоэнергетики [4]. Не менее актуальным представляется теоретическое обоснование клеточного механизма позитивного воздействия галогенсодержащих природных минеральных вод на клинико-функциональные проявления «офисного синдрома», поскольку исследуя обозначенную проблему, нам довелось отыскать в специальных источниках научные подтверждения механизма возникновения генерализованной усталости, каковым можно считать открытый ещё в прошлом веке Л.Бергманом [5] болезнетворный эффект возникновения акустических течений и микропотоков внутриклеточной энергии, что является причиной избыточной кавитации и патологической микрокоагуляции в жидкостных средах биологических тканей. При этом, тензор плотности потока импульса волны аппарата сотовой связи в звуковом поле определяется совокупностью сил, действующих на тело, помещённое в это звуковом поле. Дополнительный болезнетворный вклад в развитие генерализованной усталости от сотовой связи вносит описанное ещё в 70-е годы прошлого столетия [8] такое физическое явление, как переменное звуковое давление. Это и вызывает (в т.ч. в затяжных сеансах сотовой связи) в жидкостных компонентах клетки нежелательные акустико-квадратичные эффекты, которые Я.Бьеркнес [9] определял как «сверхинтенсивные анормальные (перпендикулярные к поверхности биологической ткани) гидродинамические силы, с которыми при вышеописанных акустико-квадратичных эффектах тканевая жидкость действует на стенки, например, кровеносного сосуда, вызывая гипердавление на его внутреннюю интиму (параллельно подвергая её движением среды в звуковой волне процессу УЗ-коагуляции, диспергирования, кавитации). При этом, в дальнейшем сам Я. Бьеркнес [10] наделял подобный процесс длительного воздействия описанных *акустических течений* на биологические ткани «способностью вызывать в них необратимые изменения (сродни явлению возникновения усталости материалов при акустической детерминанте, *неуправляемо возникающей* в виде спонтанного вспучивании границ раздела двух сред в твердых телах во время интенсивного акустического излучения)».

Таким образом, магистральные ингредиенты концептуального представления о механизме бальнеолечения клинико-функциональных проявлений компьютерной болезни и синдрома генерализованной утомляемости от сотовой связи могут быть определены следующим образом:

1) способность галогенсодержащих природных минеральных вод повышать уровень кислородной насыщаемости крови является залогом нормализации иммуноферментных и биохимических процессов на клеточном уровне;

2) имеющая место при длительной (свыше трех часов) непрерывной работе на компьютере магнитострикция, понимаемая как негативное изменение нормо-функциональных свойств тканей человека под влиянием электромагнитных полей, профилактируется способностью природных минеральных вод Краснодарского края (с повышенным содержанием ионов фтора и йода) снижать степень деформации кристаллической решетки микроэлементов клеточных жидкостей, поскольку эти воды меняют тензор диэлектрической проницаемости собственной среды биологических тканей;

3) одновалентные галогены, содержащиеся в названных природных минеральных водах, способны (вследствие своей восприимчивости к быстрому образованию новых химических связей между атомами) упорядочивать на молекулярном уровне обменное взаимодействие между протонами, чем затормаживать интенсивность возникновения продуктов тахионного

(скалярного) поля, порождающего внутри клетки (при длительной работе за компьютером) образование некого отрицательного энергетического конденсата, описанного еще Л.Д. Ландау и Е.М. Лифшицем [2] в фундаментальных исследованиях по теории квантового поля;

4) минеральные воды «Геленджикская», «Пластунская», «Сочинская», «Лазаревская», «Лазаревские родники» (как жидкостный природный диакустик) способны предупреждать болезнетворные акустико-квадратичные эффекты, обусловленные затяжными сеансами сотовой связи, провоцирующими (на частоте 900-1800 мегагерц) в жидкостных средах биологических тканей гипердавление на внутреннюю интиму кровеносного сосуда, параллельно подвергая её движением среды в звуковой волне процессу УЗ-коагуляции, диспергирования, кавитации.

Вышеизложенные теоретические выкладки позволяют подвергнуть новому научному осмыслению некий пусковой механизм прогрессирования ряда характеристик «офисного синдрома», включая нарушения в функционировании органа зрения по типу «синдрома сухого глаза», где не последнее место отводится патологическому воздействию подобных акустических воздействий на биологические ткани анормальными гидродинамическими силами, спровоцированными неконтролируемо используемыми (в длительном временном периоде) источниками сотовой связи.

Объекты и методы исследования. В рамках собственных исследований 2015-2017 годов были сформированы 2 группы наблюдений с целью не только выявления, но и лечения ведущих компонентов системных нарушений здоровья, терминологически известных как «офисный синдром», у различных представителей управленческого звена коммерческих фирм, т.е. ведущих администраторов, секретарей, помощников, референтов, пресс-секретарей и советников топ- менеджеров, ординарных делопроизводителей и представителей других офис-специальностей. Всего в изучаемых крупных и мелких предприятиях Краснодарского края были сформированы методом непреднамеренного отбора для медицинского наблюдения две группы наблюдений ($n_{общ.}$= 556 при p<0,05), у которых одновременно регистрировались (в силу их длительного пребывания за компьютером в течение рабочего дня) – «синдром сухого глаза», парестезии и слабость в мышцах правой кисти, сопряженные с клиническими проявлениями туннельной невропатии, признаки статической психастении, т.е. рассеянности, медленных действий, ригидности мышления, беспочвенных сомнений о правильности исполнения заданий при большой производственной нагрузке, немотивированного страха грядущей потери работы из-за мнимого неприязненного отношения со стороны начальства, и др.

Первая (основная) группа наблюдения офисных работников с названными симптомами клинических проявлений нездоровья по типу «офисного синдрома» (n=278; p<0,05) принимала предложенный нами комплекс бальнеотерапевтических мероприятий, включая назначение галогенсодержащих, т.е. потенцирующих кислородную сатурацию крови, природных минеральных вод Краснодарского края. Из вышеназванных вод были отобраны в рамках практического эксперимента сходные по ионному составу бутилированные минеральные воды «Геленджикская», «Пластунская», «Сочинская», «Лазаревская», «Лазаревские родники» (как жидкостные природные диакустики, способные предупреждать болезнетворные акустико-квадратичные эффекты, обусловленные затяжными сеансами сотовой связи). Эти минеральные воды назначались основной группе наблюдения в течение 12 месяцев в виде: 1) ежедневного ультразвуковой небулайзерной ингаляционной терапии при температуре 23-25^0C в объеме 100 мл через каждый час на протяжении всего рабочего дня; 2) микро-ванночек комнатной температуры и продолжительностью 15 минут через каждые 2 часа для кисти правой руки при многочасовой работе в офисе с компьютерной «мышью»); 3) ультразвуковой небулайзерной ингаляционной терапии с помощью закупленных предприятиями-базами исследования (в первую очередь, сетевыми гипермаркетами «Магнит») для своих офисных сотрудников портативными ультразвуковыми небулайзерами *AND UN*-231; 4) обильных промываний глаз питьевой бутилированной водой «Лазаревские родники. *Premium*» комнатной температуры через каждые 1,5 часа напряженной работы за компьютером.

Вторая (контрольная) группа наблюдения менеджеров изучаемых коммерческих фирм с аналогичными симптомами клинических проявлений нездоровья по типу «офисного синдро-

ма» (*n*=278; *p*<0,05) принимала традиционный комплекс медикаментозной терапии, рекомендуемый Стандартами МЗ РФ (увлажняющие глазные капли, седативные вещества, поливитамины и др.).

Результаты и их обсуждение. Результаты лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительные результаты использования традиционных и авторских инновационных подходов к реабилитации офис-менеджеров с синдромом «сухого глаза»

основная группа (*n*=278; 20-40 лет; *p*<0,05); длительность лечения – 12 мес.		контрольная группа (*n*=278; 20-30 лет; *p*<0,05); длительность лечения – 12 мес.	
характеристики системных нарушений здоровья у офисных работников по типу синдрома «сухого глаза»; **числитель: до** лечения; **знаменатель: после** лечения.	***назначения:*** промывания глаз питьевой бутилированной водой «Лазаревские родники. *Premium*» комнатной температуры через каждые 1,5 часа напряженной работы за компьютером; ультразвуковая небулайзерная терапия; лечебное питье минеральных вод Кубани по вышеописанным авторским методикам	использование иностранных полимерных соединений для долгого и стабильного соединения с роговицей, повышения вязкости слезы, роста муцинового и водных слоев слезной пленки.	***назначения:*** 1) японские капли для глаз - витамины, производимые компаниями *Santen* и *Rohto*; 2) капли офтагель, слеза натуральная, видисик и корнерегель; 3) применение светозащитных очков, профилактирующих утомление глаза и обильное слезотечение от монитора компьютерных устройств.
Измерение внутриглазного давления (норма = 10-12 мм.рт.ст.)	ВГД-норма: 91 чел.32,7% ВГД-норма: 205 чел.73,7% **улучшение в 2,2 раза**	выездные осмотры с компактным пневмотонометром *Pulsair intelliPuff*	ВГД-норма: 103 чел.37,0% ВГД-норма: 168 чел.60,4% **улучшение в 1,6 раза**
жалобы на ощущение «песка в глазу», жжение, светобоязнь	223 чел. или 80,21 % 67 чел. или 24,10 % **улучшение в 3,3 раза**	идентичные жалобы (как и у основной группы наблюдения)	215 чел. или 77,34% 101 чел. или 36,33% **улучшение в 2,1 раза**
повышенная слезопродукция, гиперемия, отек конъюнктивы	248 чел. или 89,20 % 59 чел. или 21,22 % **улучшение в 4,2 раза**	идентичные жалобы (как и у основной группы наблюдения	239 чел. или 85,97% 74 чел. или 26,61% **улучшение в 3,2 раза**

Как свидетельствуют данные табл. 1, предложенная нами методология использования природных минеральных вод Краснодарского края играла существенную роль в повышении качества жизни и трудоспособности офис-менеджеров изучаемых предприятий, которыми выступали сетевые гипермаркеты торговой системы «Магнит». В этой связи надлежит констатировать клинико-функциональные преимущества авторского методологического инструментария перед традиционными (медикаментозными) технологиями оптимизации ряда ведущих характеристик системных нарушений здоровья у офисных работников по типу синдрома «сухого глаза», когда по данным табл. 1 у рандомизированных (по возрасту, профессиональной принадлежности и количественному составу) двух групп наблюдения именно предложенные нами схемы лечения изучаемой патологии позволяли (при условии регулярного соблюдения вышеописанных ранее немедикаментозных процедур):

– нормализовать внутриглазное давление в основной группе наблюдения в 2,2 раза (в контрольной группе после применения тривиальной медикаментозной терапии аналогичный показатель улучшился только в 1,6 раза);

– снизить слезопродукцию, уменьшить гиперемию и отёк конъюнктивы глаза в 4,2 раза (в контрольной группе после применения иностранных полимерных соединений для долгого и стабильного соединения с роговицей, повышения вязкости слезы, роста муцинового и водных слоев слезной пленки аналогичный показатель улучшился только в 3,2 раза);

– компенсировать жалобы на ощущение «песка в глазу», жжение, светобоязнь почти у 56% пациентов из основной группы наблюдения, т.е. улучшить исходный показатель в 3,3 раза, тогда как в контрольной группе после использования японских витаминных капель для глаз; капель офтагель или корнерегель; применения светозащитных очков, профилактирующих утомление глаза и обильное слезотечение от монитора компьютерных устройств, аналогичный показатель улучшился только в 2,1 раза).

Обсуждая эффективность воздействия галогенсодержащих природных минеральных вод

Краснодарского края на ряд изменённых (в т.ч. под воздействием электромагнитного излучения монитора при вынужденной многочасовой работы на компьютере) характеристик психологического статуса офисных работников, следует подчеркнуть их благоприятное лечебное влияние на эти показатели, как природного фактора, способного потенцировать кислородную сатурацию крови. Последнее подтверждается экспериментальными данными наших исследований, отраженных в табл. 2.

Таблица 2

Результаты немедикаментозной и медикаментозной терапии симптомов туннельной невропатии и показателей психологического статуса офисных работников

клинико-физиологические в характеристики «офисного синдрома» при многочасовой работе на компьютере.	основная группа (n=278, p<0,05)		Контрольная группа (n=278, p<0,05)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1. парестезии правой верхней конечности (чувство «бегающих мурашек», кожного жжения т.д.);	204 чел. (73,38%)	48 чел. (17,26%)	194 чел. (69,78%)	65 чел. (23,38)%
2. слабость в мышцах правой кисти, появляющаяся, как правило, после 1,5 или 2-х часов работы с компьютерной «мышью»;	255 чел. (91,72%)	57 чел. (20,50%)	249 чел. (89,56%)	73 чел. (26,25%)
3. Признаки психастении:				
3.1.рассеянность при напряженной производственной ситуации;	100 чел. (35,97%)	21 чел. (7,55%)	98 чел. (35,25%)	44 чел. (15,82%)
3.2. излишняя медлительность, ригидность мышления при необходимости принятия ординарных (типовых) профессиональных и управленческих решений;	125 чел. (44,96%)	32 чел. (11,5%)	122 чел (43,88%)	50 чел. (17,98%)
3.3. беспочвенные сомнения о правильности исполнения заданий при большой производственной нагрузке;	129 чел. (46,40%)	25 чел. (8,99%)	131 чел. (47,12%)	46 чел. (16,54%)
3.4 немотивированный страх грядущей потери работы из-за мнимого неприязненного отношения со стороны любого начальника.	108 чел. (38,84%)	19 чел. (6,83%)	110 чел. (39,56%)	30 чел. (10,79%)

При анализе данных табл. 2 необходимо обратить внимание на тот факт, что наличествующие до лечения авторскими схемами немедикаментозной терапии почти у 45% офисных работников такие значимые характеристики психастении, как излишняя медлительность, ригидность мышления при необходимости принятия ординарных (типовых) профессиональных и управленческих решений, сократились до 11,5% в основной группе наблюдения, где нами успешно применялись вышеописанные формы бальнеотерапии. Одновременно в контрольной группе наблюдения, где пациенты с аналогичными проявлениями психастении лечились при помощи тривиальной медикаментозной терапии, включая седативные средства и антидепрессанты, результаты были в 1,5 раза хуже. Вместе с тем, такие проявления психастении, как рассеянность при напряженной производственной ситуации или беспочвенные сомнения о правильности исполнения заданий при большой производственной нагрузке, отмечались первоначально у 44-47% наблюдаемых офисных работников. Однако после завершения лечения по авторским методикам в основной группе наблюдения пациентов с подобными патологическими характеристиками психологического статуса осталось 7-9%, а в контрольной группе наблюдения аналогичный показатель хотя и снизился, но продолжал оставаться на уровне 10,7-16,9%, т.е. опять был выше в 1,5 раза.

Нагляден пример положительного применения авторских схем немедикаментозного лечения такого классического проявления «офисного синдрома», как слабость в мышцах правой кисти, появляющаяся, как правило, после 1,5 или 2-х часов работы с компьютерной «мышью». Подобная патология (вкупе с парестезиями правой верхней конечности, проявляющимися чувством «бегающих мурашек», кожного жжения т.д.) после многочасовой компьютерной загруженности отмечалась изначально у 70-90% обследуемых. Однако после использования авторских форм бальнеотерапии в основной группе наблюдения процент пациентов с подобными проявлениями «офисного синдрома» сократился до 17-20,5%. При ординарной медикаментозной терапии в контрольной группе процент пациентов, у которых не удалось достигнуть подобной положительной клинической динамики, превышал 23-26%, т.е. был хуже в 1,2-1,3 раза.

Выводы:

1. Сформированные методом непреднамеренного отбора для медицинского наблюдения две группы наблюдений ($n_{общ.}$= 556 при p<0,05) различных представителей управленческого звена коммерческих фирм Краснодарского края, т.е. ведущих администраторов, секретарей, помощников, референтов, пресс-секретарей и советников топ- менеджеров, ординарных делопроизводителей и представителей других офис- специальностей, позволила констатировать в рамках собственных исследований 2015-2017 годов, что у данной социальной группы работающих в ходе проведенных профилактических осмотров регистрировались (в силу их длительного пребывания за компьютером в течении рабочего дня) ряд ведущих компонентов системных нарушений здоровья, терминологически известных как «офисный синдром», куда входили, во-первых, «синдром сухого глаза», во-вторых, парестезии и слабость в мышцах правой кисти, сопряженные с клиническими проявлениями туннельной невропатии, в-третьих, признаки статической психастении, т.е. рассеянности, медленных действий, ригидности мышления, беспочвенных сомнений о правильности исполнения заданий при большой производственной нагрузке, немотивированного страха грядущей потери работы из-за мнимого неприязненного отношения со стороны начальства, и др.

2. Авторская схема немедикаментозной коррекции названных клинических проявлений нездоровья по типу «офисного синдрома» более эффективно, чем стандартные медикаментозные методы их лечения с помощью седативных средств и антидепрессантов, не только купировала, но и предупреждала болезнетворные акустико-квадратичные эффекты, обусловленные затяжными сеансами сотовой связи, если использовались галогенсодержащие, т.е. потенцирующие кислородную сатурацию крови, природные минеральные воды Краснодарского края, такие как «Пластунская», «Сочинская», «Лазаревская», «Лазаревские родники». Эти минеральные воды обеспечивали стойкий лечебный эффект, если в течение 12 месяцев использовались в виде: 1) ежедневного ультразвуковой небулайзерной ингаляционной терапии при температуре 23-25^0C в объеме 100 мл через каждый час на протяжении всего рабочего дня; 2) микро-ванночек комнатной температуры и продолжительностью 15 минут через каждые 2 часа для кисти правой руки при многочасовой работе в офисе с компьютерной «мышью»); 3) ультразвуковой небулайзерной ингаляционной терапии с помощью закупленных предприятиями- базами исследования (в первую очередь, сетевыми гипермаркетами «Магнит») для своих офисных сотрудников портативными ультразвуковыми небулайзерами *AND UN*-231; 4) обильных промываний глаз питьевой бутилированной водой «Лазаревские родники. *Premium*» комнатной температуры через каждые 1,5 часа напряженной работы за компьютером.

Литература

1. Бергман Л. Ультразвук и его применение в науке и технике, пер. с нем., 2 изд. М.: Прогресс, 1957. 338 с.

2. Емельянов В.М. Стандартная модель и ее расширения. М.: Физматлит, 2007. 316 с.

3. Исакович М.А. Общая акустика. М.: Наука, 1973. 426 с.

4. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Механика сплошных сред. М.: Наука, 1954. 369 с.

5. Напсо З.К. Научные принципы композитарности природных курортных факторов в реабилитации взрослых и детей с синдромом компьютерной усталости // Гуманизация образования. 2012. №5. С. 38–42.

6. Bjerknes J. On the theory of cyclones // Journal of

References

Bergman L. Ul'trazvuk i ego primenenie v nauke i tekhnike [Ultrasound and its application in science and technology], per. s nem., 2 izd. Moscow: Progress; 1957. Russian.

Emel'yanov VM. Standartnaya model' i ee rasshireniya [Standard model and its extensions]. Moscow: Fizmatlit; 2007. Russian.

Isakovich MA. Obshchaya akustika [General acoustics]. Moscow: Nauka; 1973. Russian.

Landau LD, Lifshits EM. Mekhanika sploshnykh sred [Continuum mechanics]. Moscow: Nauka; 1954. Russian.

Napso ZK. Nauchnye printsipy kompozitarnosti prirodnykh kurortnykh faktorov v reabilitatsii vzroslykh i detey s sindromom komp'yuternoy ustalosti [Scientific principles of the compositeness of natural resort factors in the rehabilitation of adults and children with the syndrome of computer fatigue]. Gumanizatsiya obrazovaniya. 2012;5:38-42. Russian.

Bjerknes J. On the theory of cyclones. Journal of Me-

Meteorology. 1944. V. 1. P. 112–128.
7. Bjerknes J. Theorie der außertropischen Zykionenbildung // Meteorologische Zeitschrift. 1937. Bd 54. P. 462–483.
8. Eltayeb S., Staal J.B., Hassan A., de Bie R.A. Work Related Risk Factors for Neck, Shoulder and Arms Complaints: A Cohort Study Among Dutch Computer Office Workers // J OccupRehabil. 2009. Vol. 19. P. 315–322.
9. Higgs P.W. Broken symmetries and the masses of gauge bosons // Phys. Rev. Lett. 1964. Vol. 12. P. 132.
10. Warsted M., Hanvold T.N., Veiersted K.B. Computer work and musculoskeletal disorders of the neck and upper extremity: A systematic review, 2010. P. 312–318.

teorology. 1944;1:112-28.
Bjerknes J. Theorie der außertropischen Zykionenbildung. Meteorologische Zeitschrift. 1937;54:462-83.

Eltayeb S, Staal JB, Hassan A, de Bie .A. Work Related Risk Factors for Neck, Shoulder and Arms Complaints: A Cohort Study Among Dutch Computer Office Workers. J OccupRehabil. 2009;19:315-22.
Higgs P W. Broken symmetries and the masses of gauge bosons. Phys. Rev. Lett. 1964;12:132.
Warsted M, Hanvold TN, Veiersted KB. Computer work and musculoskeletal disorders of the neck and upper extremity: A systematic review; 2010.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2017 – Т. 24, № 3 – С. 211–216
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2017 – V. 24, № 3 – P. 211–216

Раздел VIII

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.314-089.28/ .29-071-093 /-098 DOI: 10.12737/article_59c4ae8cb46860.22941232

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ГИГИЕНИЧЕСКОМУ УХОДУ ЗА СЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ИЗ ТЕРМОПЛАСТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ (обзор литературы)

К.А. ФОМИНА, Н.А. ПОЛУШКИНА, Н.В. ЧИРКОВА, Н.Г. КАРТАВЦЕВА, Ж.В. ВЕЧЕРКИНА

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко,
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Воронежская область, 394000, Россия

Аннотация. Полость рта человека представляет собой уникальную экологическую систему для микроорганизмов, формирующих постоянную микрофлору. Богатство пищевых ресурсов, постоянная влажность, оптимальные значения ph и температуры создают благоприятные условия для адгезии, колонизации и размножения различных микробных видов. Наиболее сложной становится проблема гигиены полости рта, при наличии съемных ортопедических конструкций. Статья посвящена профилактике осложнений у больных, пользующихся зубными протезами с базисом из термопластических материалов. Ввиду глобальных проблем стоматологического здоровья пожилых людей, недостаточности знаний о средствах гигиены, особенностях ухода за полостью рта и съемными зубными протезами, уровень гигиены полости рта редко бывает удовлетворительным. Предложен комплексный подход к повышению индекса гигиены съемных протезов, включающий соблюдение гигиены полости рта, применение механических средств, ополаскивателей и дезинфицирующих препаратов.

Ключевые слова: съемные зубные протезы, термопластические полимеры, гигиена полости рта, дезинфекция.

PREVENTIVE MEASURES HYGIENIC CARE OF REMOVABLE DENTURES OF THERMOPLASTIC POLYMERS (literature report)

K.A. FOMINA, N.A. POLUSHKINA, N.V.CHIRKOVA, N.G. KARTAVTSEVA, ZH.V.VECHERKINA

Voronezh State Burdenko Medical University,
Studencheskaya str., 10, Voronezh, Voronezh region, 394000, Russia

Abstract. The oral cavity is an unique ecosystem for microorganisms, forming a permanent microflora. The richness of food resources, constant humidity, the optimum values of ph and temperature create favorable conditions for adhesion, colonization and reproduction of different microbial species. The most difficult is the problem of hygiene of the oral cavity, the presence of removable prosthetic constructions. The article is devoted to the prevention of complications in patients who use dentures with a basis of thermoplastic materials. Given the global problems of dental health of the elderly, lack of knowledge about hygiene, caring for the oral cavity and removable dentures, oral hygiene of the mouth is rarely satisfactory. The authors proposed the complex approach to increasing the index of hygiene of dentures, including the observance of hygiene of an oral cavity, the use of mechanical means, mouthwashes and disinfectants.

Key words: dentures, thermoplastic polymers, the oral hygiene, disinfection.

В стоматологии интерес врачей к использованию термопластических материалов постоянно неуклонно растет, в связи появлением доступной информации, разработанной грамотной и полной технологии с использованием необходимого оборудования, а главное с положитель-

ными характеристиками данных материалов и стремлением специалистов достичь максимально лучшего результата для повышения уровня ортопедической помощи. Базисные пластмассы на основе нейлона в клинике ортопедической стоматологии на сегодняшний день относятся к числу наиболее распространенных термопластических полимеров [11,18]. Одной из актуальных проблем применения зубных протезов из данного вида полимеров является некоторая сложность в обработке поверхности и обеспечении дальнейшего поддержания удовлетворительной гигиены и долговременного функционирования съемных протезов из термопластов [2,14]. Это связано с технологическими свойствами и строением полиамидных материалов, претерпевающих термическую деструкцию, в стоматологии используют название «нейлон» [15]. На заключительном этапе изготовления съемных ортопедических конструкций с базисом из термопластических полимеров ввиду возникновения деформации и сложности обработки поверхности базисов необходимо придерживаться четкой стратегии этапа полирования для достижения положительного результата выполнения работы [16,21].

Данный факт напрямую влияет на «индекс чистоты протезов», гигиеническое состояние полости рта и уровень стоматологического здоровья пациентов, пользующимися съемными конструкциями зубных протезов, а это в основном лица пожилого возраста, имеющих ряд присущих этому контингенту специфических особенностей [1,12]. Важными проблемами, характерными для этой возрастной категории, являются сопутствующая соматическая патология и снижение адаптационных резервов стареющего организма; множественность стоматологической патологии и высокий уровень сложности патологии зубочелюстной системы; низкий уровень гигиены полости рта и отсутствие специальных знаний о гигиенических мероприятиях, средствах ухода за съемными ортопедическими конструкциями, также особенности психического развития и ограниченные финансовые возможности [7,25].

Для обеспечения долговременного функционирования зубочелюстной системы с помощью съемных зубных протезов из термопластических полимеров необходимо на клинических этапах изготовления конструкций проведение просветительской работы по профилактическим и гигиеническим мероприятиям [4,6]. В индивидуальной беседе с пациентом на этапе наложения съемной конструкции зубного протеза врачу - стоматологу необходимо обладать достаточным авторитетом и убедительно объяснить пациенту, что, несмотря на весь спектр положительных характеристик зубных протезов из термопластических полимеров, наличие загрязнений, отложений и шероховатостей на поверхности могут стать причиной воспалительных и травмирующих процессов тканей протезного ложа [10,26]. Присутствие микроорганизмов на протезах может вызвать сенсибилизацию и изменение иммунологической реактивности организма, что, как правило, приводит к аутоинфекции, ослаблению функции слизистой оболочки полости рта. Поэтому важно относиться к вопросу «поддержания чистоты протезов» с достаточной ответственностью, создавая только положительные цели [8].

Учитывая финансовую сторону вопроса «поддержания чистоты протеза», наиболее распространенной и экономически выгодной остается обработка съемных зубных протезов для уничтожения микроорганизмов, населяющих базис протеза из термопластического полимера, применение специальных дезинфицирующих средств [13,17].

Стоматологический рынок предлагает большой выбор средств по уходу за зубными протезами [4,5,12]. Современные средства для очистки и дезинфекции съемных протезов различаются составом и формой выпуска, однако, не все, представленные на стоматологическом рынке дезинфицирующие препараты отвечают современным требованиям, предъявляемым к дезинфектантам для съемных протезов из термопластических материалов, и удобны, с точки зрения пациентов, в применении. В частности современные дезинфицирующие средства для съемных протезов должны обладать малой токсичностью; антимикробной активностью в небольших концентрациях; широким спектром действия; отсутствием отрицательного влияния на обрабатываемые объекты, в связи с технологическими особенностями используемых материалов; стабильностью при хранении. Кроме того импортные препараты имеют высокую цену и делают их малодоступными, но, согласно инструкции обладают положительными свойства широкого применения, а с другой стороны, нет подтвержденных данных для использования

их для безопасной дезинфекционной обработки съемных ортопедических конструкций с базисами из термопластических материалов [3,7].

Поэтому сохраняется на данный момент актуальность импортозамещения, поиска экономически качественных и выгодных отечественных препаратов для дезинфекции съемных зубных протезов из термопластических пластических материалов, отвечающих современным стандартам качества [2,19,24].

Согласно исследованиям подтверждено, что для достижения максимально эффективных очищающих и дезинфицирующих характеристик препаратов для съемных протезов из термопластов, необходимо использование оптимального сочетания активных компонентов дезинфицирующего состава. Большое внимание, в последнее время уделяется использованию ионов серебра в качестве компонента дезинфицирующего раствора для гигиены полости рта и съемных протезов [4]. Все вышеперечисленное показывает на актуальность исследований, которые направлены на разработку дезинфицирующего препарата в форме раствора готового к применению, содержащего ионы серебра в своем составе для поддержания гигиены съемных протезов с базисом из термопластических полимеров.

Определение состава и изучение свойств нового раствора для дезинфекции и очистки съемных протезов из термопластических полимеров проводили в условиях кафедры пропедевтической стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, ООО «Целит» (г. Воронеж). Проведенный анализ литературных источников позволил определить состав компонентов для создания и исследования дезинфицирующего и очищающего раствора необходимого для обработки съемных протезов из термопласта.

Ионы серебра – один из сильнейших натуральных антисептиков. Ионы серебра обладают широким спектром антимикробной активности в отношение аэробной и анаэробной микрофлоры, в том числе антибиотикорезистентной; проявляют противогрибковую и противовирусную активность; оказывают противовоспалительное действие [9,23].

Интересным с этой точки зрения являются и квасцы алюмокалиевые — двойная соль сульфата алюминия - калия, обладающая высокими дубящими, противовоспалительными свойствами, уменьшающая болезненность, жжение и зуд при стоматите, гингивите, обладающая прижигающим и кровоостанавливающим, вяжущим и дезинфицирующим действием и остаются относительно безопасными для организма человека [13].

Наиболее оптимальными очищающими, антимикробными характеристиками, в совокупности с абсолютной безопасностью применения для базисов съемных протезов из термопластических материалов, новый раствор обладает при использовании в качестве активных таких компонентов как 20% серебряная вода, дезин (10-15%) и квасцы алюмокалиевые (1-2%). Полученные данные в результате поиска активных компонентов состава нового отечественного дезинфицирующего раствора для очистки и дезинфекции съемных протезовдиктуют дальнейшее изучение оценки его гигиенической эффективности в сравнительном аспекте согласно поставленным задачам научной работы. Безусловно, применение новых технологий, разработанных материалов и средств, требуют проверки временем, и только активная практика и стремление специалистов достичь максимально лучшего результата, смогут улучшить качество ортопедической помощи и удовлетворить требовательных пациентов.

По окончании ортопедического лечения врач должен обязательно донести пациенту рекомендации об особенностях гигиенического ухода за полостью рта и изготовленными конструкциями зубных протезов. Предупредить, что гигиеническое поддержание и дезинфекционная обработка съемных зубных протезов из термопластических материалов, является важным звеном в профилактике заболеваний слизистой оболочки и возникновении множества осложнений [10,20,22]. Для очистки зубных протезов из термопластов необходимо пользоваться специальными двусторонними щетками-ершиками, имеющие мягкую щетину или использовать универсальные зубные щетки с мягкой степенью жесткости. Не рекомендуется гигиенические средства стоматологического назначения с повышенными абразивными свойствами. Для содержания съемных пластиночных протезов в надлежащем гигиеническом состоянии требуется применение соответствующих специализированных гигиенических средств. Недостатком большинства данных средств являются недостаточная эффективность дезинфекции, отсутствие или недостаток

очищающих и дезадгезионных характеристик, а также содержание сильного окислителя. Пациенты должны быть информированы о возможности оказания им профессиональных, современных методов очистки съемных конструкций из нейлона с использованием ультрафиолета и ультразвука [12,19].

На гигиенические мероприятия по очистке протезов должно быть затрачено не менее 20 минут ежедневно для подержания достойного уровня стоматологического здоровья, а также назначать контрольный осмотр один раз в полгода после наложения данной конструкции.

Литература

1. Вечеркина Ж.В., Полушкина Н.А., Морозов А.Н., Чубаров Т.В. Анализ воспалительно-дистрофических процессов в тканях полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т.15, №1. С. 18–21.

2. Вечеркина Ж.В., Попова Т.А., Заидо А., Фомина К.А. Анализ факторов, влияющих на период адаптации пациентов к съемным пластиночным протезам // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т.15, №1. С. 80–83.

3. Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Рубцова Е.В., Примачева Н.В. Анализ биоинертности полировочной пасты «ПОЛИРПРО», предназначенной для окончательной обработки термопластических полимеров // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т. 15, № 1. С. 56–59.

4. Голубева Л.А. Экспериментально - клиническое обоснование эффективности дезинфекции съемных пластиночных протезов раствором, содержащим ионы серебра: дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2013. 140 с.

5. Голубев Н.А., Чиркова Н.В., Полушкина Н.А., Плотникова И.Е., Бобешко М.Н. Современные аспекты гигиены полости рта у больных пользующихся съемными протезами // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т.15, №2. С. 248–250.

6. Коммунальная стоматология: учебно – методическое пособие / Морозов А.Н. [и др.]. Воронеж, 2016. 125 с.

7. Морозов А.Н., Чиркова Н.В., Фомина К.А., Вечеркина Ж.В., Попова Т.А. Медико-социальная значимость проблемы дезинфицирующей обработки

References

Polushkina NA, Morozov AN, Chubarov TV, Vecherkina ZhV. Analiz vospalitel'no-distroficheskikh protsessov v tkanyakh polosti rta u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Analysis of inflammatory-dystrophic processes in the tissues of the oral cavity in patients with type 2 diabetes mellitus]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2016;15(1):18-21. Russian.

Vecherkina ZhV, Popova TA, Zaido A, Fomina KA. Analiz faktorov, vliyayushchikh na period adaptatsii patsientov k s"emnym plastinochnym protezam [Analysis of factors affecting the period of adaptation of patients to removable plate prosthesis]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2016;15(1):80-3. Russian.

Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Rubtsova EV., Primacheva NV. Analiz bioinertnosti polirovochnoy pasty «POLIRPRO», prednaznachennoy dlya okonchatel'noy obrabotki termoplasticheskikh polimerov [Analysis of bioinertness polishing paste "POLIRPRO", intended for the final processing of thermoplastic polymers]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2016;15(1):56-9. Russian.

Golubeva LA. Eksperimental'no - klinicheskoe obosnovanie effektivnosti dezinfektsii s"emnykh plastinochnykh protezov rastvorom, soderzhashchim iony serebra [Experimental - clinical substantiation of the effectiveness of disinfection of removable plate prostheses with a solution containing silver ions] [disertation]. Voronezh (Voronezh region); 2013. Russian.

Golubev NA, Chirkova NV, Polushkina NA, Plotnikova IE, Bobeshko MN. Sovremennye aspekty gigieny polosti rta u bol'nykh pol'zuyushchikhsya s"emnymi protezami [Modern aspects of oral hygiene in patients using removable dentures]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2016;15(2):248-50. Russian.

Morozov AN, et al. Kommunal'naya stomatologiya: uchebno – metodicheskoe posobie [Communal stomatology: educational and methodical manual]. Voronezh; 2016. Russian.

Morozov AN, Chirkova NV, Fomina KA, Vecherkina ZhV, Popova TA. Mediko-sotsial'naya znachimost' problemy dezinfitsiruyushchey obrabotki s"emnykh

съемных протезов у лиц пожилого возраста // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т.15, № 4. С. 692–695.

8. Примачева Н.В., Морозов А.Н., Попова Т.А., Бобешко М.Н., Пшеничников И.А., Корецкая И.В., Шелковникова С.Г. Опыт применения биологически активных пленок в клинической стоматологии // Здоровье семьи XXI век. 2015. Т. 1. С. 309–312.

9. Морозов А.Н., Чиркова Н.В., Корецкая И.В., Пшеничников И.А., Борисова Э.Г., Шелковникова С.Г., Попова Т.А., Примачева Н.В., Андреева Е.А. Пропедевтика хирургической стоматологии (учебное пособие) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 3. С. 158–159.

10. Профилактика патологии слизистой оболочки рта у пациентов со съемными зубными протезами / Сарап Л.Р. [и др.] // Клиническая стоматология. 2007. № 1. С. 40–43.

11. Применение термопластических материалов в стоматологии: учебное пособие / Трегубов И.Д. [и др.]. М.: Медицинская пресса, 2007. 140 с.

12. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. Профилактическая стоматология: Учебник. М.: Практическая медицина, 2016. 544 с.

13. Роль антисептической лечебно-профилактической жидкости во время стоматологического приема / Заидо Абдулкадер, Морозов А.Н., Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В. [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т.13, №4. С. 847–849.

14. Саливончик М.С. Экспериментально - клиническое обоснование эффективности окончательной обработки съемных конструкций зубных протезов из термопластических полимеров: дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2015. 139 с.

15. Стоматологическое материаловедение: учебник / Каливраджиян Э.С., Брагин Е.А., Желудев С.Е. [и др.]. М.: ООО «Издательство» Мед.инф.агенство, 2014. 320 с.

16. Саливончик М.С., Рыжова И.П., Чиркова Н.В., Денисова В.Ю. Сравнительный анализ эффективности окончательной обработки термопластиночных полимеров стоматологического назначения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т.11, №4. С. 981–984.

protezov u lits pozhilogo vozrasta [Medico-social significance of the problem of disinfecting treatment of removable dentures in the elderly]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2016;15(4):692-5. Russian.

Primacheva NV, Morozov AN, Popova TA, Bobeshko MN, Pshenichnikov IA, Koretskaya IV, Shelkovnikova SG. Opyt primeneniya biologicheski aktivnykh plenok v klinicheskoy stomatologii [Experience in the use of biologically active films in clinical dentistry]. Zdorov'e sem'i XXI vek. 2015;1:309-12. Russian.

Morozov AN, Chirkova NV, Koretskaya IV, Pshenichnikov IA, Borisova EG, Shelkovnikova SG, Popova TA, Primacheva NV, Andreeva EA. Propedevtika khirurgicheskoy stomatologii (uchebnoe posobie) [Propaedeutics of surgical dentistry (textbook)]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014;3:158-9. Russian.

Sarap LR, et al. Profilaktika patologii slizistoy obolochki rta u patsientov so s"emnymi zubnymi protezami [Prevention of the pathology of the oral mucosa in patients with removable dentures]. Klinicheskaya stomatologiya. 2007;1:40-3. Russian.

Tregubov ID, et al. Primenenie termoplasticheskikh materialov v stomatologii: uchebnoe posobie [Application of thermoplastic materials in dentistry: a textbook]. Moscow: Meditsinskaya pressa; 2007. Russian.

Kuz'mina EM, Yanushevich OO. Profilakticheskaya stomatologiya: Uchebnik [Preventative Dentistry: A Textbook]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. Russian.

Zaido Abdulkader, Morozov AN, Vecherkina ZhV, Chirkova NV, et al. Rol' antisepticheskoy lechebno-profilakticheskoy zhidkosti vo vremya stomatologicheskogo priema [The role of antiseptic treatment and prophylactic fluid during dental admission]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2014;13(4):847-9. Russian.

Salivonchik MS. Eksperimental'no - klinicheskoe obosnovanie effektivnosti okonchatel'noy obrabotki s"emnykh konstruktsiy zubnykh protezov iz termoplasticheskikh polimerov [Experimental - clinical substantiation of efficiency of final processing of removable structures of dental prostheses from thermoplastic polymers] [dissertation]. Voronezhzh 2015. Russian.

Kalivradzhiyan ES, Bragin EA, Zheludev SE, et al. Stomatologicheskoe materialovedenie: uchebnik [Dental Materials Science: A Textbook]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo» Med.inf.agenstvo; 2014. Russian.

Ryzhova IP, Chirkova NV, Denisova VYu, Salivonchik MS. Sravnitel'nyy analiz effektivnosti okonchatel'noy obrabotki termoplastinochnykh polimerov stomatologicheskogo naznacheniya [Comparative analysis of the efficiency of final processing of thermoplastic polymers for dental purposes]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2012;11(4):981-4. Russian.

17. Чижов Ю.В., Рубленко С.С., Кунгуров С.В. Микробная обсемененность полости рта у лиц пожилого возраста при наличии акриловых и нейлоновых протезов // Клиническая геронтология. 2012. Т. 18, № 11-12. С. 71–74.

Chizhov YuV, Rublenko SS, Kungurov SV. Mikrobnaya obsemenennost' polosti rta u lits pozhilogo vozrasta pri nalichii akrilovykh i neylonovykh protezov [Microbial contamination of the oral cavity in the elderly with acrylic and nylon prostheses]. Klinicheskaya gerontologiya. 2012;18(11-12):71-4. Russian.

18. Чиркова Н.В., Подопригора А.В., Комарова Ю.Н., Каливраджиян Э.С. Клинико-экспериментальное обоснование применения изопрен-стирольного термопласта для базисов съемных пластиночных протезов // Журнал Панорама ортопедической стоматологии. 2009. №2. С. 14–16.

Chirkova NV, Podoprigora AV, Komarova YuN, Kalivradzhiyan ES. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya izopren-stirol'nogo termoplasta dlya bazisov s"emnykh plastinochnykh protezov [Clinical and experimental substantiation of the use of isoprene-styrene thermoplastic for bases of removable plate prostheses]. Zhurnal Panorama ortopedicheskoy stomatologii. 2009;2:14-6. Russian.

19. Улитовский С.Б. Гигиена при зубном протезировании: учеб.пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 105 с.

Ulitovskiy SB. Gigiena pri zubnom protezirova-nii: ucheb.posobie [Hygiene in dental prosthetics: a teaching aid]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Russian.

20. Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V., Zaido A., Fomina K.A. Эффективность применения лечебно-профилактической антисептической жидкости для полости рта // Medicus. 2016. № 3 (9). С. 121–122.

Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Zaido A, Fomina KA. Effektivnost' primeneniya lechebno-profilakticheskoy antisepticheskoy zhidkosti dlya polosti rta [Effectiveness of the use of a therapeutic and prophylactic antiseptic fluid for the oral cavity]. Medicus. 2016;3(9):121-2.

21. Hamanaka I., Takahashi Y., Shimizu H. Mechanical properties of injection-molded thermoplastic denture base resins // Acta Odontol Scand. 2011. Vol. 69, N 2. P. 727–729.

Hamanaka I, Takahashi Y, Shimizu H. Mechanical properties of injection-molded thermoplastic denture base resins. Acta Odontol Scand. 2011;69(2):727-9.

22. Helfer T. Надежный помощник при изготовлении полимерных реставраций // Научно-практический журнал «Новое в стоматологии». 2004. №6. С. 115–119.

Helfer T. Nadezhnyy pomoshchnik pri izgotovlenii polimernykh restavratsiy [A reliable assistant in the manufacture of polymer restorations]. Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Novoe v stomatologii». 2004;6:115-9.

23. Kin-Keung S. One kind of nanometer silver disinfection // Patent CN 101341883- 2009.

Kin-Keung S. One kind of nanometer silver disinfection. Patent CN 101341883- 2009.

24. Oh W.S., Kim S.E. Modification of interim removable partial denture using thermoplastic vacuum-formed matrix // J Prosthet Dent. 2008. Vol.99, N 6. P. 494–496.

Oh WS, Kim SE. Modification of interim removable partial denture using thermoplastic vacuum-formed matrix. J Prosthet Dent. 2008;99(6):494-6.

25. Owall B., Budtz-Jorgensen E., Davenport J. Removable partial denture design: a need to focus on hygienic principles? // Int. J. Prosthodont. 2002. №15. P. 371–378.

Owall B, Budtz-Jorgensen E, Davenport J. Removable partial denture design: a need to focus on hygienic principles? Int. J. Prosthodont. 2002;15:371-8.

26. Моисеева Н.С., Ипполитов Ю.А., Кунин Д.А., Морозов А.Н., Чиркова Н.В. The use of led radiation in prevention of dental diseases // The EPMA Journal.- 2016. Т. 7, № S 1. С. 24.

Moiseeva NS, Ippolitov YuA, Kunin DA, Morozov AN, Chirkova NV. The use of led radiation in prevention of dental diseases. The EPMA Journal. 2016l;7(S 1):24.