

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 1

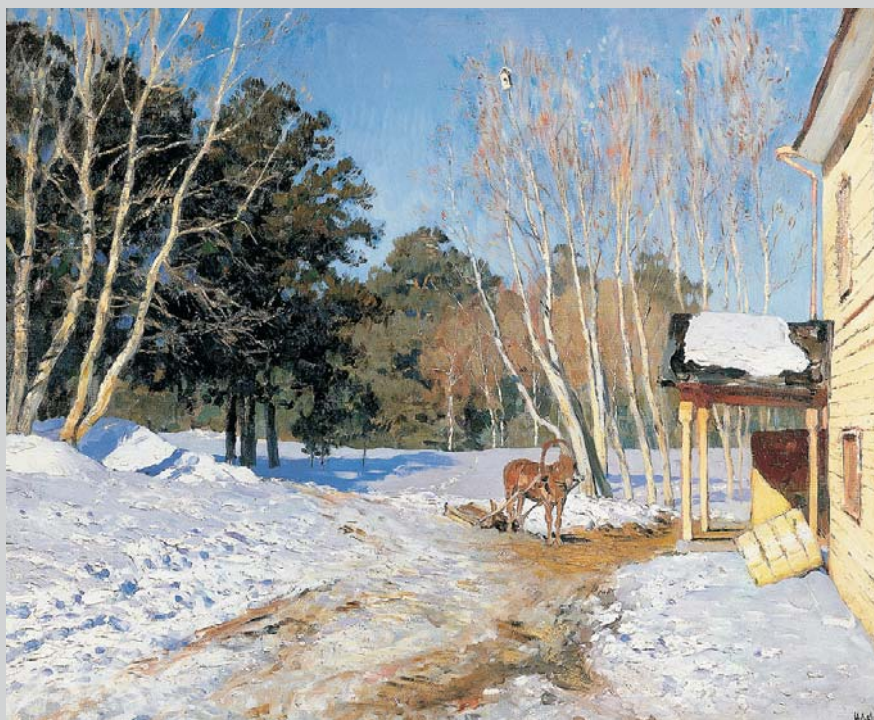


*Хороший врач
— всегда
исследователь,
если не в
лаборатории,
то у постели
больного.*

В.А. Манассеин

Тематический выпуск:

*“Актуальные вопросы
теории и практики
медицины”*



ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

Март, 2018

March, 2018

Юбиляру 60



Исполнилось 60 лет (23 февраля 1958 г.) доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института Тульского государственного университета **Волкову Валерию Георгиевичу**.

Валерий Георгиевич родился в 1958 году, окончил 2 Московский ордена Ленина государственный медицинский институт (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова) в 1981 году. После окончания института Валерий Георгиевич работал врачом акушером-гинекологом в центральной районной больнице г. Белева Тульской области. С 1985 по 1988 год обучался в аспирантуре 2 Московского медицинского института. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата мед. наук на тему «Клинико-патогенетические особенности кровотечений у родильниц с нефропатией» работал на кафедре акушерства и гинекологии Пермского гос. мед. института ассистентом, затем доцентом кафедры акушерства и гинекологии Кировского медицинского института. С 1996 года работает в г. Туле, создает кафедру акушерства и гинекологии. В 1999 году избран на должность профессора кафедры лечебного факультета (ныне медицинского института), бессменным заведующим которой он является до настоящего времени. В 2002 году Валерий Георгиевич защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора мед. наук на тему «Система профилактики и ранней

диагностики предраковых заболеваний шейки матки».

Научно-практическая деятельность В.Г. Волкова посвящена изучению неотложных состояний в акушерстве и гинекологии: акушерских кровотечений и геморрагического шока, сепсиса и акушерского перитонита, воспалительных заболеваний, предраковых заболеваний шейки матки. Он является автором более 220 научных работ, в том числе 8 монографий, имеет 3 авторских свидетельства и патента.

Под его руководством защищены 15 кандидатских диссертаций, является научным консультантом ряда докторских диссертаций.

В разные годы В.Г. Волков – член редакционной коллегии журнала «Вестник новых медицинских технологий», является членом диссертационных советов.

Валерий Георгиевич ведет большую научную, педагогическую и лечебную работу, оказывая организационную помощь практическому здравоохранению.

Под его руководством проводится работа по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов Тульской области, подготовка в клинической ординатуре выпускников вузов.

В.Г. Волков организует межрегиональные научно-практические конференции по актуальным вопросам акушерства и гинекологии, является членом Российского общества акушеров-гинекологов, Российской Ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН), Международного общества гинекологов-эндокринологов (*ISGE*), Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (*РОСОПР*). Он – участник ряда международных симпозиумов и научно-практических конференций и съездов, на которых он выступает с научными докладами.

Награжден знаком «Отличник здравоохранения» (2007 г.), многочисленными дипломами и грамотами.

Его отличает эрудиция, трудолюбие, работоспособность, готовность всегда прийти на помощь, что позволяет Валерию Георгиевичу сохранять высокую степень врачебной, научной и педагогической востребованности. Профессор В.Г. Волков снискал к себе любовь и уважение многочисленных учеников, коллег и пациентов.

Редакция журнала, коллектив кафедры акушерства и гинекологии медицинского института ТулГУ, коллеги, многочисленные ученики сердечно поздравляют Валерия Георгиевича! Желают – крепкого здоровья, новых свершений в науке, успехов в педагогической и врачебной деятельности, преданных учеников, последователей и большого личного счастья!

Том 25, № 1, 2018
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 РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2016 – 1,288; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,975, 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

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)

Зам. главного редактора:

Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф.-м.н., проф. (Сургут);

Яшин Алексей Афанасьевич – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:

Косенко Сергей Михайлович – д.пед.н., проф. (Сургут);
 Леонов Борис Иванович – д.т.н., проф. (Москва);
 Таймазов Владимир Александрович – д.пед.н., проф. (Санкт-Петербург);
 Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);
 Хрупачев Александр Геннадьевич – д.т.н. (Тула);
 Цкипури Юрий Иванович – д.м.н., проф. (Тула);
 Bachmeier Miroslav – медицинский советник Praga2Agenci (Чехия);
 Fitzgerald Edward – д.м.н., проф. (США);
 Khuchinsky Tadeusz – зав. кафедрой профессор Варшавского университета (Польша);
 Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);
 Tuminysky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Зав. редакцией: Е.В. Дронова

Редактор: Е.В. Дронова

Перевод: О.Ю. Семина

Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
 ТулГУ, мединститут, тел. (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@vandex.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

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);
 Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);
 Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);
 Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);
 Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);
 Боруков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
 Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);
 Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);
 Веницева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);
 Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
 Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);
 Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);
 Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);
 Гуляев Юрий Васильевич – акад. РАН, д.физ.-мат.н., проф. (Москва);
 Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
 Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);
 Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);
 Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);
 Китишвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);
 Козырев Константин Мурадиевич – д.м.н., проф. (Владикавказ);
 Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
 Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);
 Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);
 Лишук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);
 Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);
 Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);
 Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);
 Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);
 Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
 Никитин Михаил Владимирович – д.м.н. (Геленджик);
 Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Павлов Олег Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
 Пальцев Михаил Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);
 Сорочка Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);
 Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);
 Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);
 Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);
 Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., доцент (Тула);
 Хетагурова Алла Константиновна – д.м.н., проф. (Москва);
 Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула);
 Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Юргель Николай Викторович – д.м.н., проф. (Москва);
 Bredikis Jurgis Juozo – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
 Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);
 Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);
 Зурнаджянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);
 Мидленко Владимир Ильич – д.м.н., проф. (Ульяновск);
 Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);
 Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);
 Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);
 Чамсутдинов Наби Уматович – д.м.н., проф. (Махачкала);
 Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);
 Taborsky Milosh – PhD (Чехия);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 25, № 1, 2018
**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: the two-year impact factor of 2016 is 1,288; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1.975, 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.

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).

Public council:

Kosenok S.M. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Surgut); Leonov B.I. – Doctor of Technical Sciences (Moscow); Taimazov V.A. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Saint Petersburg); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Khrupachev A.G. – Doctor of Technical Sciences (Tula); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Bachmeier Miroslav – Praga2Agenci medical advisor (Czech Republic); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (CIIA); Khuchinsky Tadeusz – head of Department Professor of Warsaw University (Poland); Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Edited by E.V. Dronova

Editor E.V. Dronova

Translation O.Yu. Semina

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) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
 Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
 Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
 Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula);
 Guliaev I.V. – acad. RAS, Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow);
 Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozlyrev K.M. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Kozlyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
 Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Mariyko Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Science, associate
 prof. (Tula);
 Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
 Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
 Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Nikitin M.V. – Corr. Member of RAS, Doctor of Medical Science (Gelendzhik);
 Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Pavlov Oleg Georgievich – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Pal'tsev M.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof.
 (Moscow);
 Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Khetagurova A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical
 Sciences (Tula).
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Yurgel' N.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Bredikis Jurgis Juozo – Doctor of Medical Science, emerit-prof. (Lithuania).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint
 Petersburg);
 Zhrebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhlyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Midlenko V.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Ulyanovsk);
 Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
 Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
 Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Taborsky Milosh. – PhD (Czech Republic);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

**РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
(14.01.00)**

В.Г. Ившин, И.В. Малафеев, А.Ю. Якунин, М.А. Дьяков, С.М. Абдуллоев. Чрес-
скожные желчеотводящие вмешательства у
больных с механической желтухой в усло-
виях дневного стационара 5

З.К. Козырева, С.Н. Гонтарев, К.М. Козырев, Н.Г. Дзадзиева, Л.Т. Гиоева. Комплексная восстановитель-
ная терапия при хронических гингивитах 14

М.А. Котов. Возможности компьютерной
томографии в диагностике изменений ство-
ла головного мозга, у пациентов с острым
нарушением мозгового кровообращения 25

Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова. Сочетанное применение плазмафереза и ультрафиолетового освечивания крови в лечении пациенток с хронических рецидивирующим салпингоофоритом 29

А.С. Смыкалова. Современные представления о роли адипокинов в регуляции костного метаболизма (научный обзор литературы) 44

М.С. Троицкий, А.Р. Токарев, М.В. Паньшина. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы) 61

**РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
НАУКИ (14.03.00)**

Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов. Распределение нифедипина в организме теплокровных животных 71

Е.С. Литвиненко, С.С. Киреев. Экспрессия мРНК *HIF-1α* и *HIF-3α*, уровень нитротирозина, цГМФ и интерлейкинов в гомогенате мозга монгольских песчанок с острым нарушением мозгового кровотока 79

А.А. Хадарцев, Е.В. Дронова, В.А. Хромушин, С.Ю. Светлова. Динамика библиографических показателей журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 5 лет (2012-2016 г.) 87

А.А. Третьяков, К.Ю. Китанина, А.Г. Ластовецкий, В.А. Хромушин. Анализ средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2016-2017 годах 91

**РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ
БИОЛОГИЯ (03.01.00)**

Д.А. Кравчук, И.Б. Старченко. Математическое моделирование оптикоакустического сигнала от эритроцитов 96

В.В. Еськов, В.Ф. Пятин, Л.Г. Ключ, А.В. Миллер. Гомеостатичность нейросетей мозга 102

Я.А. Туровский, К.И. Фисенко. Информационная система обратной связи в миоэлектрических протезах верхних конечностей 114

В.Ю. Усов, М.П. Плотников, О.А. Дель, В.Ф. Мордовин, О.И. Беличенко, Т.А. Замощина. МР-томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке эффективности длительного применения мексидола при атеросклерозе аорты 125

Л.А. Денисова, С.А. Прохоров, Л.С. Шакирова, Д.Ю. Филатова. Хаос параметров сердечно-сосудистой системы школьников в условиях широтных перемещений 133

В.Ф. Пятин, В.В. Еськов, Н.Ш. Алиев, Л.А. Воробьева. Хаос параметров гомеостаза функциональных систем организма человека 143

И.В. Мирошниченко, С.В. Прохоров, К.А. Эльман, М.А. Срыбник. Сравнительный анализ хаотической динамики показателей сердечно-сосудистой системы прошлого детско-юношеского населения Югры 154

На 1-й странице обложки: Исаак Левитан «Март», 1895

CONTENTS

Page

SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

V.G. Ivshyna, I.V. Malafeev, A.Yu. Yakunin, M.A. D'yakov, S.M. Abdulloev. Percutaneous biliary interventions in patients with obstructive jaundice performed on an outpatient basis 5

Z.K. Kozyreva, S.N. Gontarev, K.M. Kozyrev, N.G. Dzadzieva, L.T. Gioeva. Comprehensive rehabilitation therapy in the treatment of chronic gingivitis 14

M.A. Kotov. Possibilities of computer tomography in the diagnosis of changes of the brain stem in patients with acute violation of cerebral circulation 25

T.A. Fyodorova, E.V. Strel'nikova. Combined application of plasmapheresis and ultraviolet blood irradiation in treatment of patients with chronic recurrent salpingo-oophoritis 29

A.S. Smykalova. Modern concepts of the role of adipokines in regulation of bone metabolism (literature review) 44

M.S. Troitskiy, A.R. Tokarev, M.V. Pan'shina. Possibilities of non-drug and drug therapy of anxiety disorders (literature review) 61

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

L.L. Kvachakhiya, V.K. Shormanov. Distribution of nifedipine in the organism of warm-blooded animals 71

E.S. Lytvynenko, S.S. Kireev. The mRNA expression of HIF-1 α and HIF-3 α , nitrotyrosine, cGMP and interleukins in the mongolian gerbils brain with acute ischemia 79

A.A. Khadartsev, E.V. Dronova, V.A. Khromushin, S.Yu. Svetlova. Dynamics of the bibliographic indicators of the journal "bulletin of new medical technologies" for 5 years (2012-2016) 87

A.A. Tret'yakov, K.Yu. Kitanina, A.G. Lastovetskiy, V.A. Khromushi. Analysis of the average life standards of the population of the Tula region in 2016-2017 91

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

D.A. Kravchuk, I.B. Starchenko. Mathematical modeling of optoacoustic signal from erythrocytes 96

V.V. Eskov, V.F. Pyatin, L.G. Klyus, A.V. Miller. Homeostasis of brain neural network 102

Ya.A. Turovsky, K.I. Fisenko. Information system of feedback in myoelectric upper-limb prostheses 114

V.Yu. Usov, M.P. Plotnikov, O.A. Del', V.F. Mordovin, O.I. Belichenko, T.A. Zamoshchina. Contrast-enhanced MRI of the aortic wall in the efficiency evaluation of ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) long-term use to prevent aortic atherosclerosis progression 125

L.A. Denisova, S.A. Prokhorov, L.S. Shakirova, D.Yu. Filatova. Chaos of cardiovascular system parameters in schoolchildren under conditions of latitudinal displacements 133

V.F. Pyatin, V.V. Eskov, N.Sh. Aliev, L.A. Vorobyeva. Chaos of homeostasis parameters of functional systems of the human body 143

I.V. Miroshnichenko, S.V. Prochorov, K.A. Elman, M.A. Srybnik. Comparative analysis of the chaotic dynamics of the cvs alien youth of Ugra population 154

On the 1st page of the cover: Isaac Levitan "March", 1895

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 612.357.65

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15965

ЧРЕСКОЖНЫЕ ЖЕЛЧЕОТВОДЯЩИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

В.Г. ИВШИН^{*,**}, И.В. МАЛАФЕЕВ^{**}, А.Ю. ЯКУНИН^{**}, М.А. ДЬЯКОВ^{*}, С.М. АБДУЛЛОЕВ^{*}

^{*} Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, д. 98, Тула, 300012, Россия

^{**} ООО «Центр новых медицинских технологий», ул. Новомедвенский проезд, д. 2, г. Тула, 300004, Россия

Аннотация. *Цель исследования.* Оценить результаты чрескожных желчеотводящих вмешательств, выполненных в условиях дневного стационара у больных с механической желтухой.

Материалы и методы исследования. Чрескожные желчеотводящие вмешательства под ультразвуковым и рентгенотелевизионным контролем в условиях дневного стационара выполнили у 531 больного с механической желтухой. Всего выполнили 494 чрескожных чреспеченочных холангиостомий, 55 чрескожных холецистостомий, 363 – реканализации и 212 эндопротезирований желчных протоков. У 83 пациентов первичные желчеотводящие вмешательства были выполнены в различных лечебных учреждениях. В центре новых медицинских технологий они обратились либо в связи с дислокацией холангиостомы (6 больных) или для осуществления внутреннего желчеотведения (76 больных).

Результаты и их обсуждение. Катетеризировать внутрипеченочные желчные протоки удалось при 490 вмешательствах (99,19%), а желчный пузырь при всех 55 (100%) вмешательствах. У 1 больного после холангистомии развилась гемобилия и подкапсульная гематома. Летальность от осложнений составила 0,20%. Реканализация желчных протоков удалась с первой попытки у 114 пациентов (41,61%). У 62 больных (22,63%) потребовалась повторная попытка. У 98 пациентов (35,77%) преодолеть зону окклюзии желчных протоков не удалось. У 1 больного во время реканализации отметили перфорацию общего желчного протока, которая клинически ничем не проявилась. Других осложнений, связанных с реканализацией желчных протоков, не отметили. Эндопротезирование желчевыводящих протоков выполнили 212 раз у 163 больных. Технических сложностей и осложнений не отметили. У 108 больных спустя различные сроки возникло нарушение проходимости эндопротеза, потребовавшее его замены.

Заключение. Выполненные вмешательства сопровождались малым числом неудач и осложнений. Предложенная организация оказания медицинской помощи является эффективной в лечении больных с механической желтухой.

Ключевые слова: Механическая желтуха, чрескожная холангиостомия, чрескожное дренирование, чрескожная чреспеченочная холецистостомия, реканализация желчных протоков, протезирование желчных протоков.

Введение. Чрескожное желчеотведение под ультразвуковым и рентгенотелевизионным контролем является эффективным средством предоперационной подготовки или окончательным лечебным мероприятием у больных с длительной и интенсивной механической жел-

тухой [2-4,8,9,14]. Особо важное значение данный метод приобретает у пациентов с опухолью механической желтухой, которые не могут перенести радикального хирургического лечения. Для выполнения чрескожных чреспеченочных вмешательств требуется наличие спе-

циализированной рентгенооперационной в составе отдела лучевой диагностики. В связи с высоким риском развития осложнений у этого контингента больных чрескожные желчеотводящие вмешательства выполняют в условиях многопрофильного стационара [1,7,10,12,13]. В амбулаторных условиях считают возможным лишь замену длительно стоящих чреспеченочных дренажей [11]. Сообщений об организации медицинской помощи больным с механической желтухой, а также о выполнении *чрескожных чреспеченочных холангиостомий* (ЧЧХС) и холецистостомий, реканализации и эндопротезирования желчных протоков в условиях дневного стационара в отечественной литературе нами не найдено.

Материал и методы исследования. В 2003 году мы начали применять новую организацию оказания медицинской помощи больным с механической желтухой. С целью улучшения доступности и сокращения сроков лечения чрескожную чреспеченочную холецисто- и холангиостомию, реканализацию и эндопротезирование желчных протоков выполняем амбулаторно на базе ООО «Центр новых медицинских технологий» (ЦНМТ). Если больной до первичного вмешательства не был госпитализирован, то в течение 2-3 часов после чрескожной холецисто- или холангиостомии осуществляли наблюдение и интенсивную инфузионную терапию в палате краткосрочного пребывания, а затем направляли в хирургический стационар по месту жительства. Пациентов, проживающих на большом расстоянии (более 700-900 км), после чрескожных желчеотводящих вмешательств направляли для госпитализации в больницы г. Тулы. Если больной предварительно был госпитализирован в хирургический стационар по месту жительства, то в течение одного дня его доставляли в дневной стационар ООО «ЦНМТ», выполняли желчеотводящую процедуру, двух-трехчасовую инфузию лекарственных препаратов и транспортировку обратно.

Повторные вмешательства – реканализацию и эндопротезирование желчных протоков выполняли через 7-10 дней после первичного наружного желчеотведения и, как правило, уже после выписки больного из стационара.

После выполнения реканализации и эндопротезирования желчных протоков больных не госпитализировали. После 30-40 минут наблюдения больного отправляли домой.

В 2003-2015 годах чрескожные желчеотводящие вмешательства по описанной схеме выполнили у 531 больного с механической желтухой. Среди них лиц пожилого возраста было 229, старческого – 138. Средний возраст составил $65,69 \pm 0,99$ лет. Женщин было 304 (57,33%), мужчин – 227 (42,67%). У 485 больных (91,34%) причиной механической желтухи были злокачественные опухоли различной локализации, у 46 (8,66%) – неопухолевые заболевания: холедохолитиаз, синдром Мириizzi, стриктуры холедоха, хронический панкреатит, стеноз большого дуоденального соска. Перед первичным вмешательством общий билирубин сыворотки был $253,97 \pm 24,13$ мкмоль/л. Средняя длительность желтухи до первичного желчеотводящего вмешательства составила $24,53 \pm 4,14$ суток.

334 (62,90%) больных проживали в Тульской области (удаленность от ООО «ЦНМТ» до 180 км), 186 (35,03%) больных – в Брянской, Воронежской, Липецкой, Орловской, Калужской, Московской, Рязанской, Тамбовской областях (удаленность от ООО «ЦНМТ» до 450 км), 9 (1,69%) больных в Пензенской, Смоленской, Ростовской, Донецкой, Луганской областях (удаленность от ООО «ЦНМТ» от 700 до 900 км), 2 (0,38%) больных проживали в Дальневосточном федеральном округе (более 7 000 км).

Всего амбулаторно выполнили 494 ЧЧХС, 55 чрескожных холецистостомий, 363 реканализации и 212 эндопротезирований желчных протоков.

У 83 пациента первичные желчеотводящие вмешательства были выполнены в других лечебных учреждениях. В «ЦНМТ» они обратились либо в связи с дислокацией холангиостомы (6 больных), либо для выполнения повторных вмешательств – реканализации желчных протоков и внутреннего желчеотведения (76 больных).

Все вмешательства в ООО «ЦНМТ» выполняли под местным обезболиванием. Перед вмешательством оценивали свертывающую систему крови больного, выполняли инъекцию гемостатического препарата и премедикацию.

Все чрескожные вмешательства выполняли по разработанным методикам с помощью специально сконструированных инструментов, описанных нами ранее [5,6]. На первом этапе выполняли наружное желчеотведение. Для чрескожной холецисто- и холангиостомии применяли *устройство для дренирования полостных образований* (УДПО). Устройство представляет

собой иглу с подвижно установленными на ней наружной канюлей и дренажем. Устройство позволяет максимально упростить и обезопасить процедуру дренирования, сократить время выполнения процедуры до 1–3 минут.

Реканализацию желчных протоков выполняли после формирования раневого канала вокруг дренажа. Для реканализации желчных протоков, применяли специальные канюли, имеющие изгиб рабочего конца. При введении жесткой, изогнутой канюли катетер терял возможность боковых изгибов, а осторожное манипулирование канюлей позволяло проводить проводник и катетер в нужном направлении.

Для улучшения фиксации эндопротезов, облегчения их удаления и замены изменили конструкцию эндопротезов и методику установки. Отличительными особенностями разработанных эндопротезов являются большая длина, что предохраняет от распространения опухоли за концы эндопротеза, и наличие герметизирующего винта в подкожной клетчатке, что обеспечивает хорошую фиксацию и легкость замены в случае инкрустации.

К выполнению желчеотводящих вмешательств в амбулаторных условиях были допущены только специалисты, хорошо владеющие техникой их выполнения. Опыт каждого хирурга на начало настоящего исследования превышал 500 чрескожных чреспеченочных вмешательств.

Результаты и их обсуждение. Всего выполнили 494 ЧЧХС у 409 больных. В том числе у 36 пациентов холангиостомию выполнили с обеих сторон. При этом 5 больным протоки обеих долей печени дренировали одномоментно, а 31 – поэтапно с интервалом 7–14 суток. Катетеризировать желчные протоки удалось при 490 вмешательствах (99,19%). Одному из 4 больных с неудачной попыткой ЧЧХС через несколько дней повторно успешно выполнили ЧЧХС.

Осложнений, связанных с транспортировкой больных перед и после чрескожного вмешательства, не отметили.

У 1 больного тотчас после ЧЧХС развилась гемобилия и подкапсульная гематома. Больного экстренно оперировали, исход неблагоприятный. Летальность от осложнений составила 0,20%. У остальных больных применение ультразвукового контроля позволило избежать ранения кровеносных сосудов при чреспеченочной пункции желчных протоков.

У 1 больного ЧЧХС осложнилась абсцессом печени. Больному выполнили чрескожное дренирование абсцесса, исход благоприятный.

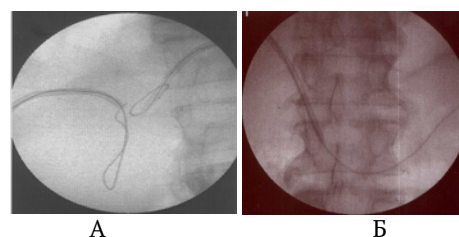


Рис. 1. Профилактика дислокации холангиостомических дренажей. Наличие металлических проводников в просвете дренажей, желчных протоков (А) и двенадцатиперстной кишки (Б)

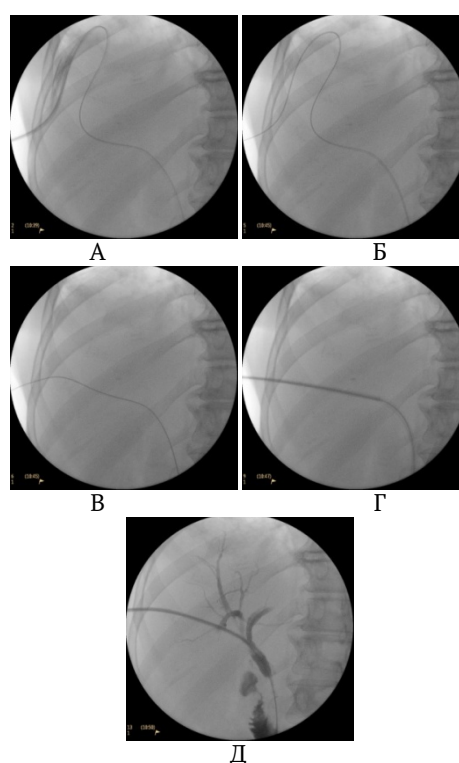


Рис. 2. Восстановление дислоцированного дренажа ЧЧХС по проводнику, оставленному в желчных протоках. А – дренаж в поддиафрагмальном пространстве, проводник остался в просвете желчных протоков. Б – удален дренаж, В – проводник распрямлен, Г – по проводнику в желчные протоки введена игла УДПО, Д – дренаж введен в желчные протоки

Учитывая, что большинство осложнений ЧЧХС возникает в результате дислокации дренажа [5], основное внимание уделяли надежной фиксации дренажа в желчных протоках. С этой целью в просвете дренажа и желчных протоков оставляли металлический проводник. Проводник вводили в двенадцатиперстную кишку или сворачивали в протоках, препятст-

вужа его смещению (рис. 1). При этом кончик дренажа не упирался в стенку протока, что исключало «анкерный» механизм дислокации. Кроме того, при развитии неполной дислокации дренажа проводник еще оставался в протоке и по нему можно было вновь ввести выпавший катетер (рис. 2). В результате принятых мер профилактики в раннем периоде после ЧЧХС ни у одного больного не было полных дислокаций дренажа и желчеистечения в полость брюшины.

Длительность госпитализации после ЧЧХС или ХС в стационарах по месту жительства составила 10.05 ± 1.65 суток. Летальных исходов после успешно выполненного желчеотводящего вмешательства на этом этапе лечения не было.

При длительных сроках наружного желчеотведения по холангиостоме у 28 (5,67%) больных произошла дислокация дренажа. Во всех наблюдениях дренаж удалось восстановить по свищевому ходу, оперативных вмешательств не потребовалось. Для восстановления выпавшего дренажа применяли специальные металлические канюли, имеющие оливовидное утолщение на рабочем конце.

Катетеризировать желчный пузырь при холецистостомии удалось у всех 55 больных (100%). Технических сложностей и осложнений при чрескожной холецистостомии не отметили. Для холецистостомии использовали дренажи, фиксирующиеся с помощью нити, что у всех больных позволило избежать дислокации. Холецистостомические дренажи всем больным заменяли каждые 3 месяца в плановом порядке.

Попытка реканализации желчевыводящих протоков была предпринята у 274 пациентов, что составило 51,6% от общего числа больных с холангиостомами. У 114 пациентов (41,61%) реканализация удалась с первой попытки. У 62 больных (22,63%) потребовалась повторная попытка реканализации. У 98 пациентов (35,77%) преодолеть зону окклюзии желчных протоков не удалось. У 1 больного во время реканализации отметили перфорацию общего желчного протока, которая клинически ничем не проявилась. Других осложнений, связанных с реканализацией желчных протоков, не отметили.

Эндопротезирование желчевыводящих протоков выполнили 212 раз у 163 (30,7%) больных. В том числе у 8 человек эндопротезы

установили в протоки обеих долей печени. В среднем эндопротезирование выполняли через $7,6 \pm 1,3$ суток после успешной реканализации желчных протоков.

У 1 (0,6%) пациентки во время эндопротезирования отметили технические сложности, которые привели к неудачной попытке. В отдаленном периоде не было дислокации эндопротезов и окклюзии их за счет прорастания опухоли. У 1 больного (0,6%) после эндопротезирования развились множественные абсцессы печени. Выполнили пункционное лечение, исход благоприятный. У 1 больного эндопротез мигрировал в паренхиму печени. У 108 больных спустя различные сроки возникло нарушение проходимости эндопротеза, потребовавшее его замены. У 24 больных (22,2%) замену выполнили одномоментно. У 83 больных окклюзия эндопротеза привела к развитию холангита. Этим больным эндопротез заменили на наружно-внутренний дренаж, а после купирования холангита у 35 больных (42,2%) повторно установили эндопротез. У 1 больного через 10 месяцев после имплантации выявили закупорку эндопротеза и поддиафрагмальный абсцесс. Выполнили чрескожное дренирование абсцесса и замену эндопротеза на наружно-внутренний дренаж.

Выводы. Чрескожное дренирование, реканализация и эндопротезирование желчных протоков, выполненные амбулаторно в условиях дневного стационара по разработанным методикам с помощью специально сконструированных инструментов, сопровождаются малым числом неудач и осложнений.

Транспортировка больных перед и после чрескожных желчеотводящих вмешательств, выполненных амбулаторно по разработанным методикам с помощью специально сконструированных инструментов, не приводит к развитию осложнений.

Предложенная организация оказания медицинской помощи является эффективной в лечении больных с механической желтухой. Выполнение чрескожных желчеотводящих вмешательств в условиях дневного стационара улучшает доступность специализированной медицинской помощи данному контингенту больных.

PERCUTANEOUS BILIARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE PERFORMED ON AN OUTPATIENT BASIS

V.G. IVSHYNA^{*,**}, I.V. MALAFEEV^{**}, A.YU. YAKUNIN^{**}, M.A. D'YAKOV^{*}, S.M. ABDULLOEY^{*}

^{*}*Medical Institute, Tula State University, Tula, STREET Boldina, 98, Tula, 300012, Russia*

^{**}*Center of Modern Medical Technologies, street Novommedvinsky proezd, 2, Tula, 300004, Russia*

Abstract. *Purpose of the study.* To evaluate the results of percutaneous biliary drainage performed in patients with obstructive jaundice on an outpatient basis.

Materials and methods. Percutaneous biliary interventions with ultrasound and X-ray guidance were performed on an outpatient basis on 531 patients with obstructive jaundice. In total we performed 494 percutaneous transhepatic cholangiostomies, 55 percutaneous cholecystostomies, 363 recanalizations and 212 insertions of biliary endoprosthesis. In 83 patients the primary biliary interventions were performed in various hospitals. Those patients applied to the Center of Modern Medical Technologies either in connection with the dislocation of the cholangiostomy drainage (6 patients) or for internal biliary diversion (76 patients).

Results. Catheterization of intrahepatic bile ducts was successful in 490 (99.19%) interventions, and gallbladder catheterization – in all the 55 (100%) interventions. One patient developed hemobilia and subcapsular hematoma after the cholangiostomy. The lethality of complications amounted to 0.20%. Biliary recanalization was successful at the first attempt in 114 patients (41.61%). In 62 patients (22.63%) a second attempt was necessary. In 98 patients (35.77%) the attempts to relieve the bile duct obstruction failed. In one patient a perforation of the common bile duct was noticed during recanalization, which had not manifested itself clinically. There were no other complications associated with recanalization of the bile ducts. There were 212 insertions of biliary endoprosthesis in 163 patients. No technical difficulties or complications were observed. 108 patients after various periods developed an obstruction of the endoprosthesis which necessitated its replacement.

Conclusion. The performed interventions were accompanied by a small number of failures and complications. The proposed organization of medical care is effective in the treatment of patients with obstructive jaundice.

Keywords. Obstructive jaundice, percutaneous cholangiostomy, percutaneous drainage, percutaneous transhepatic cholecystostomy, recanalization of the bile ducts, insertion of biliary prostheses.

Introduction. Percutaneous biliary drainage with ultrasound and X-ray guidance is an effective preoperative or final therapeutic measure in patients with long and intensive obstructive jaundice [2-4,8,9,14]. This method acquires particular importance with patients suffering from obstructive jaundice caused by a tumor, who cannot tolerate radical surgery. Percutaneous transhepatic interventions require the presence of a specialized X-ray operating theatre in the department of radiation diagnosis. Due to the high risk of complications, percutaneous biliary drainage is performed in this group of patients in a multi-speciality hospital [1,7,10,12,13]. Only the replacement of long-standing transhepatic drainage is considered possible on an outpatient basis [11]. We have found in the Russian literature no reports either on the organization of providing medical care for patients with obstructive jaundice or on performing *percutaneous transhepatic cholangiostomy* (PTC), cholecystostomy,

recanalization and placement of biliary endoprosthesis on an outpatient basis.

Materials and methods. In 2003, we started to apply a new organization of providing medical care to patients with obstructive jaundice. In order to improve the availability of treatment and to reduce its time, we perform percutaneous transhepatic cholecystostomy, cholangiostomy, recanalization and placement of biliary endoprosthesis on an outpatient basis at the *Center of Modern Medical Technology* (CMMT). If the patient had not been hospitalized prior to primary intervention, then within 2-3 hours after percutaneous cholecystostomy or cholangiostomy we performed monitoring and applied aggressive fluid therapy, and then referred the patient to the surgical hospital according to his or her place of residence. The patients who live far away (more than 700-900 km) were sent after percutaneous biliary interventions to one of Tula hospitals. If the patient had been previously hospitalized in a

surgical hospital according to their place of residence, then within one day he or she was taken to the outpatient department of CMMT, underwent a biliary diversion procedure, received two or three hour drug infusion and was transported back.

Repeated intervention – recanalization and placement of biliary endoprosthesis – was performed 7-10 days after the primary external biliary diversion and, as a rule, after the patient was discharged from the hospital.

Those patients who underwent recanalization and placement of biliary endoprosthesis were not hospitalized. The patients were sent home after 30-40 minutes of observation.

Over the period 2003-2015, percutaneous biliary interventions according to the scheme described above were performed in 531 patients with obstructive jaundice, of which 229 were elderly patients, and 138 – senile. The average age was 65.69 ± 0.99 years. 304 (57.33%) patients were female, 227 (42.67%) – male. In 485 patients (91.34%) the obstructive jaundice was caused by malignant tumors of different localization, in 46 (8.66%) patients – non-tumor diseases: choledocholithiasis, Mirizzi syndrome, common bile duct stricture, chronic pancreatitis, stenosis of the major duodenal papilla. Prior to the primary interference, total serum bilirubin was 253.97 ± 24.13 $\mu\text{mol/l}$. The average duration of jaundice before primary biliary intervention was 24.53 ± 4.14 days.

334 (62.90%) patients lived in Tula region (the distance from CMMT – up to 180 km), 186 (35.03%) patients – in Bryansk, Voronezh, Lipetsk, Orel, Kaluga, Moscow, Ryazan and Tambov regions (the distance from CMMT – up to 450 km), 9 (1.69%) patients – in Penza, Smolensk, Rostov, Donetsk, Lugansk regions (the distance from CMMT – from 700 to 900 km), 2 (0.38%) patients – in the Far Eastern Federal District (over 7000 km away).

In total, we performed 494 PTCs, 55 percutaneous cholecystostomies, 363 recanalizations and 212 insertions of biliary endoprosthesis on an outpatient basis.

In 83 patients, the primary biliary interventions were performed in other hospitals. Those patients applied to the CMMT either in connection with the dislocation of the cholangiostomy drainage (6 patients) or for repeated interventions – recanalization of bile ducts and internal biliary diversion (76 patients).

All the procedures in CMMT were performed

under local anesthesia. Before the intervention, we evaluated the patient's blood coagulation system, gave the patient an injection of a hemostatic drug and premedication.

All the percutaneous interventions were performed using the developed techniques and specially designed tools that we have previously described [5, 6]. At the first stage, external biliary diversion was performed. For percutaneous cholecystostomy or cholangiostomy we used the *device for the drainage of cavitory lesions* (DDCL). The device consists of a needle with a movable external cannula and a drain. The device makes the drainage procedure maximally simple and safe, and reduces the time of the procedure to 1-3 minutes.

Biliary recanalization was performed after forming a wound channel around the drainage. For biliary recanalization, we used a special cannula with a bend tip. With the rigid bent cannula, there was no possibility of sidewise bending of the catheter, and careful manipulation of the cannula made it possible to lead the guidewire and the catheter in the desired direction.

To improve the fixation of endoprosthesis, to facilitate their removal and replacement, we changed the design of endoprosthesis and the installation procedure. The distinctive features of the designed endoprosthesis are their larger length preventing the tumor from spreading beyond the ends of the endoprosthesis, and the presence of a sealing screw in the subcutaneous tissue, which provides a reliable fixation and easy replacement in the case of encrustation.

Biliary interventions on an outpatient basis were performed only by specialists well familiar with their technique. The experience of each surgeon at the beginning of the study exceeded 500 percutaneous transhepatic interventions.

Results and discussion. In total, there were 494 PTCs performed in 409 patients. In 36 patients, cholangiostomy was performed on both sides. In this case, in 5 patients the ducts of both hepatic lobes were drained simultaneously, while in 31 patients they were drained in stages, with an interval of 7-14 days. Biliary catheterization was successful in 490 interventions (99.19%). One of the 4 patients in whom the attempt of PTC failed a few days later underwent another PTC, which was completed successfully.

There were no reports of complications associated with the transportation of patients before and after percutaneous intervention.

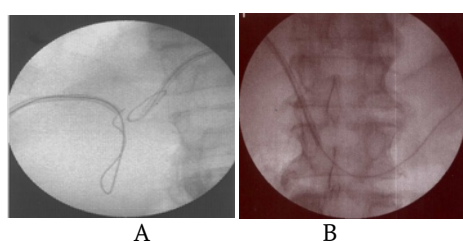


Fig. 1. Prevention of cholangiostomy drainage dislocation. Metallic guidewires in the lumen of the drainages, the bile ducts (A) and the duodenum (B)

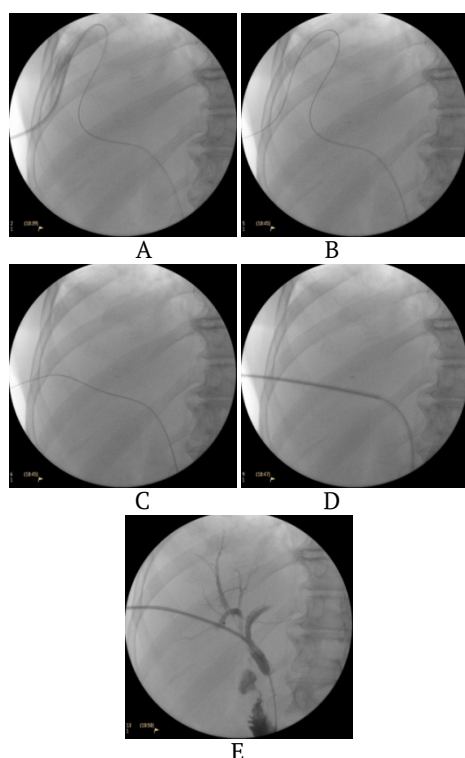


Fig. 2. Re-insertion of dislocated PTC drainage via a guidewire left in the bile ducts. A – the drain is in the subdiaphragmatic space, the guidewire remains in the lumen of the bile ducts. B – the drain is removed, C – the guidewire is straightened, D – the DDCL needle is introduced through the guidewire into the bile ducts, E – the drain is introduced into the bile ducts.

One patient developed hemobilia and subcapsular hematoma immediately after the cholangiostomy. The patient was urgently operated; the outcome was unfavorable. The lethality of complications amounted to 0.20%. In other patients the use of ultrasonic guidance made it possible to avoid the injury of blood vessels during transhepatic puncture of bile ducts.

In 1 patient PTC was complicated by a biliary abscess. The patient underwent percutaneous drainage of the abscess, the outcome was favorable.

Given that the majority of complications of PTC arise as a result of drainage dislocation [5], the main focus was on secure fixation of drainage in the bile ducts. For this purpose, the metallic guidewire was left in the lumen of the drain and the bile duct. The guidewire was introduced into the duodenum or rolled up in the ducts, which prevented its displacement (Fig. 1). In this case, the tip of the drain was not pressed against the wall of the duct, which excluded the 'anchor' mechanism of dislocation. In addition, in the case of incomplete drainage dislocation, the guidewire remained in the duct and could be used to re-introduce the catheter (Fig. 2). As a result of the preventive measures, none of the patients had complete drainage dislocations or leakage of bile into the abdominal cavity in the early period after PTC.

The average duration of hospitalization after a PTC or a cholecystostomy performed in a hospital according to the patient's place of residence was 10.05 ± 1.65 days. There were no deaths following the successful completion of biliary diversion intervention at this stage of treatment.

When cholangiostomy involved long-term external biliary diversion, in 28 (5.67%) patients there was a drainage dislocation. In all the cases the drainage was restored via the sinus tract, surgical intervention was not required. To reinsert the drain that had fallen out, special olive-tipped metal cannulae were used.

Gallbladder catheterization during cholecystostomy succeeded in all the 55 patients (100%). There were no technical difficulties or complications of percutaneous cholecystostomy. Cholecystostomy was performed using a drain secured by a thread, which made it possible for all the patients to avoid dislocation. Cholecystostomy drains were replaced in all the patients on a regular basis, every 3 months.

An attempt of recanalization of bile ducts was undertaken in 274 patients, which accounted for 51.6% of the total number of the patients with cholangiostomy. In 114 patients (41.61%) recanalization succeeded at the first attempt. 62 patients (22.63%) required a second attempt of recanalization. In 98 patients (35.77%) the attempts to relieve the bile duct obstruction failed. In one patient a perforation of the common bile duct was noticed during recanalization, which had not manifested itself clinically. There were no other complications associated with recanalization of the bile ducts.

Insertions of biliary endoprosthesis were performed 212 times in 163 (30.7%) patients, including 8 patients in which the endoprosthesis were inserted in the ducts of both lobes of the liver. On average, insertion of biliary endoprosthesis was performed 7.6 ± 1.3 days after successful recanalization of the bile ducts.

In 1 (0.6%) patient technical problems were encountered during the insertion of endoprosthesis, which resulted in a failed attempt. In the long term there was no dislocation of endoprosthesis or their occlusion due to tumor invasion. 1 patient (0.6%) developed multiple liver abscesses after the procedure. Puncture treatment was performed, the outcome was favorable. In 1 patient the endoprosthesis migrated to the liver parenchyma. 108 patients after various periods developed an occlusion of endoprosthesis, which led to its replacement. In 24 patients (22.2%) the replacement was performed immediately. In 83 patients the occlusion of the endoprosthesis led to development of cholangitis. In those patients the endoprosthesis was replaced by internal-external drainage, and after the development of cholangitis was stopped, the endoprosthesis was

re-inserted in 35 patients (42.2%). In 1 patient an occlusion of the prosthesis and a subdiaphragmatic abscess were revealed 10 months after the procedure. Percutaneous drainage of the abscess was performed, and the endoprosthesis was replaced with internal-external drainage.

Conclusions. Percutaneous drainage, recanalization and insertion of biliary endoprosthesis as performed on an outpatient basis using developed techniques and specially designed tools are accompanied by a small number of failures and complications.

Transportation of patients before and after percutaneous biliary interventions as performed on an outpatient basis using developed techniques and specially designed tools are not accompanied by complications.

The proposed organization of providing medical care is effective in the treatment of patients with obstructive jaundice. Performing percutaneous biliary interventions in the conditions of an outpatient hospital enhances the availability of specialized medical care to this group of patients.

Литература

1. Гаврилин А.А. Чрескожные лечебно-диагностические вмешательства под контролем ультразвукового исследования при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреатобилиарной зоны: дис. докт. мед. наук. М., 1999. 443 с.
2. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар-М, 2006. 568 с.
3. Долгушин Б.И., Авалиани М.В., Буйданок Ю.А. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология; Под ред. Б.И. Долгушина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. 224 с.
4. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Нечипай А.М., Кукушкин А.В. Антеградные эндобилиарные вмешательства в онкологии. Причины, профилактика и лечение осложнений. М.: Практическая медицина, 2005. 176 с.
5. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. Тула: ИПП «Гриф и К», 2000. 312 с.
6. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Макаров Ю.И. Чрескожные чреспеченочные диагностические и ле-

References

1. Gavrilin AA. Chreskozhnye lechebno-diagnosticheskie vmeshatel'stva pod kontrolem ul'trazvukovogo issledovaniya pri khirurgicheskikh zabolevaniyakh organov gepatopankreatobiliarnoy zony [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1999. Russian.
2. Galperin EI, Vetshev PS. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putey. Moscow: Vidar-M; 2006. Russian
3. Dolgushin BI, Avaliani MV, Buydanok YuA. Endobiliarnaya interventsionaya onkoradiologiya. Dolgushin BI, editor. Moscow: ООО "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2004. Russian.
4. Dolgushin BI, Patyutko YuI, Nechipay AM, Kukushkin AV. Antegradnye endobiliarnye vmeshatel'stva v onkologii. Prichiny, profilaktika i lechenie oslozhneniy. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. Russian.
5. Ivshin VG, Yakunin AYU, Lukichev OD. Chreskozhnye diagnosticheskie i zhelcheotvodyashchie vmeshatel'stva u bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoi. Tula: IPP "Grif i K"; 2000. Russian.
6. Ivshin VG, Yakunin AYU, Makarov YuI. Chreskozhnye chrespechenochnye diagnosticheskie i lechebnye

чебные вмешательства у больных с механической желтухой // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. Т.1(1). С. 121–131.

7. Капранов С.А., Болдина Т.В., Кузнецова В.Ф. Эндобилиарное протезирование. В кн.: *Сосудистое и внутриорганное стентирование*. Рук-во под ред. Л.С.Кокова, С.А.Капранова, Б.И.Долгушина и др. М: Изд. дом «Грааль», 2003. С. 297–320.

8. Каримов Е.Н., Ахмедов Р.М. Эндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных с механической желтухой. Ташкент, 1994. 239 с.

9. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. Руководство. Под редакцией Л.С. Кокова, Н.Р. Черновой, Ф.В.Кулезневой. М.: Радиология-пресс, 2010. 228 с.

10. Натальский А.А. Современные принципы диагностики и лечения синдрома механической желтухи: дис. докт. мед. наук. Рязань, 2016. 248 с.

11. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. Под редакцией А.Е.Борисова. В 2-х томах, Т.2. СПб: Скифия, 2003, 560 с.

12. Савельев В.С., Прокубовский В.И., Филимонов М.И. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства при механической желтухе. Метод. Рекомендации, М. 1989; 17.

13. Antanavicius G., O'Mara M.S., Hathaway D.E., Gagne D.J., Caushaj P.F. Cholecystostomy in high risk surgical patients // *The american journal of gastroenterology*, 2011. P. S81

14. Holm H.H., Skjoldbye B. Interventional ultrasound // *Ultrasound in medicine & biology*. 1996. №7. P. 773–789.

vmeshatel'stva u bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoy [Percutaneous transhepatic diagnostic and therapeutic interventions in patients with obstructive jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 1996;1(1):121–31. Russian.

7. Kapranov SA, Boldina TV, Kuznetsova VF. Endobiliarnoe protezirovanie. In: *Sosudistoe i vnutriorgannoe stentirovanie*. Handbook. Kokova LS, Kapranova SA, Dolgushina BI et al., editors. Moscow: "Graal"; 2003. Russian.

8. Karimov EN, Akhmedov RM. Endobiliarnye vmeshatel'stva v diagnostike i lechenii bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoy. Tashkent; 1994. Russian.

9. Luchevaya diagnostika i maloinvazivnoe lechenie mekhanicheskoy zheltukhi. Handbook. Kokova LS, Chernovoy NR, Kuleznevoy FV, editors. Moscow: Radiologiya-press; 2010. Russian.

10. Natalskiy AA. Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya sindroma mekhanicheskoy zheltukhi [dissertation]. Ryazan (Ryazan region); 2016. Russian.

11. Rukovodstvo po khirurgii pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey. Borisov AE, editor. Vol. 2. Saint Petersburg: Skifiya; 2003. Russian.

12. Savel'ev VS, Prokubovskiy VI, Filimonov MI. Chreskoznyye chrespechenochnye endobiliarnye vmeshatel'stva pri mekhanicheskoy zheltukhe. Guidelines. Moscow; 1989. Russian.

13. Antanavicius G., O'Mara MS, Hathaway DE, Gagne DJ, Caushaj PF. Cholecystostomy in high risk surgical patients. *The American journal of gastroenterology*; 2011.

14. Holm HH, Skjoldbye B. Interventional ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 1996;7;773–89.

УДК: 616.31; 617.52-089

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15974

КОМПЛЕКСНАЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГИНГИВИТАХ

З.К. КОЗЫРЕВА^{**}, С.Н. ГОНТАРЕВ^{*}, К.М. КОЗЫРЕВ^{**}, Н.Г. ДЗАДЗИЕВА^{**}, Л.Т. ГИОЕВА^{**}

^{*}Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия, e-mail: zpnatisng@mail.ru

^{**}Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России,
ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, 362019, Россия, e-mail: kmkozyrev@mail.ru

Аннотация. У различных групп больных с разными формами хронических гингивитов изучались клинические, структурные (биоптаты дёсен) и иммунологические показатели от применения с лечебной целью сульфидных минеральных вод санатория Тамиск и Редант-4Р РСО-Алания. Исследовалось влияние фармакологических препаратов *милдроната* и *мелаксена* отдельно и в комплексе с фитотерапией элеутерококком, фитовитом, коронатерой и фитококтейлем *FK-RS* для оптимизации общепринятого лечения больных этой категории. Разработан новый немедикаментозный способ профилактики и лечения хронических гингивитов с применением сульфидных минеральных вод источников Редант-4Р и санатория Тамиск в комплексе с фитотерапией, позволяющий получить длительный (6-8 мес.) ремиссионный эффект. Установлено, что фитотерапия хронических гингивитов позволяет улучшить результаты базового лечения, синхронизируя ритм лечебного воздействия с ритмами физиологических функций, тем самым, способствуя уменьшению иммунных нарушений, восстановлению компенсаторных и репаративных механизмов, улучшению показателей клеточного и гуморального иммунитета. Наиболее положительные клинические результаты получены от комплексного применения сульфидных вод, *мелаксена* и фитококтейля *FK-RS*; экстракта *элеутерококка* и *фитовита* в сочетании с сульфидной минеральной водой Редант-4Р; *милдроната*; *коронатеры* и сульфидных минеральных вод, примененных в виде монотерапии. Результаты от комплексного лечения хронических гингивитов предложенными впервые способами, согласно полученным критериям клинической эффективности, расцениваются как удовлетворительные и хорошие, что позволяет их рекомендовать для оптимизации базового лечения различных форм хронических гингивитов.

Ключевые слова: хронические гингивиты, сульфидные воды, фитоадаптогены, милдронат, мелаксен, эффективность лечения.

Введение. В последнее время наряду с традиционными методами лечения все более прочные позиции завоевывает биотерапия – метод лечения путем активизации естественных защитных механизмов организма. В этом контексте, в растениях и сульфидных минеральных водах, при комплексном их применении начинает функционировать генетический потенциал эффективности механизмов адаптации и саморегуляции [4-6,12,13].

Опираясь на накопленные знания о влиянии лекарственных средств и термальных вод на ключевые звенья этиологии и патогенеза болезни, традиционная медицина сыграла важную роль в разработке и внедрении в клинику новых, безвредных и эффективных методов лечения, в частности фитотерапию. За многие тысячелетия совместного существования, лекарственные дикорастущие растения, ставшие родственными человеку, при пра-

вильной дозировке остаются всегда клинически эффективными и востребованными.

Возвращение практической медицины к лечению природными ресурсами стало возможным благодаря развитию новых теоретических знаний, способствующих обоснованию механизмов действия лечебных растительных средств. В настоящее время в условиях сложной социальной и экономической ситуации, больные ищут недорогие, но эффективные лекарства и методы лечения.

Клинический интерес к немедикаментозным методам лечения неуклонно растет. Это подтверждается существенным ростом бюджетных средств Национального центра альтернативной медицины США с 50 миллионов долларов в 1997 году до 120 миллионов в 2006 году [2,17]. В защиту немедикаментозных методов и способов лечения говорит и то, что ими преимущественно пользуется женский контингент

высокого уровня материального достатка экономически развитых стран западной Европы и США. Так, только за один 1997 год в Америке за немедикаментозные методы лечения больными было израсходовано 34,4 млрд. долларов и число желающих с каждым годом растёт [15,16].

Основа фундаментальной стратегии восстановительной медицины заключается не только в сохранении физического здоровья человека, но и в адаптации к негативным факторам психосоматического и социального генеза. Этой мультидисциплинарной стратегии должна следовать медико-биологическая наука, обеспечивая раннее выявление, профилактику и лечение, в частности психосоматических патологических десинхронозов – мощных ключевых патогенетических механизмов возникновения острой и хронической органной патологии, в том числе болезней зубодесневой системы.

Действующие вещества, содержащиеся в лекарственных растениях, например, алкалоиды, эффективны в ургентной терапии, особенно в тех случаях, когда необходим быстрый положительный эффект их воздействия. Однако при длительном применении эти же лекарственные препараты, могут стать не эффективными и даже опасными, так как к ним быстро вырабатывается привыкание [9].

Цель исследования – изучить клиническую эффективность применения у больных хроническими гингивитами сульфидных минеральных вод санатория «Тамиск» и «Редант-4Р» РСО-Алания. Исследовать влияние фармакологических препаратов *милдроната* и *мелаксена* отдельно и в комплексе с фитотерапией *элеутерококком*, *фитовитом*, *коронатерой* и фитоконтейлем «FK-RS» для оптимизации общего принятого лечения больных этой категории.

Материалы и методы исследования. В основу данного исследования положены результаты, полученные от отдельного и комплексного применения сульфидных минеральных вод санатория Тамиск и месторождения Редант-4Р для лечения хронических гингивитов. Гистологически до- и после лечения исследовались биоптаты дёсен 45 больных обоего пола (24 мужчины и 21 женщина) в возрасте от 28 до 64 лет с диагнозом хронический катаральный гингивит (16 больных), хронический атрофический гингивит (11), хронический гипертрофический гингивит (10), хронический язвенный гингивит (8).

По возрастному признаку больные были распределены на три группы. В первую группу вошли больные в возрасте от 28 до 40 лет, во вторую – от 41 до 50 лет, в третью – от 51 до 64 лет. Группу контроля составили 10 здоровых волонтеров аналогичного возраста (6 мужчин и 4 женщины). Клиническую степень тяжести хронического гингивита устанавливали с помощью общепринятых пародонтальных индексов.

Для гистологического исследования брали образцы слизистой дёсен 3×3, 3×3,5 мм, исследуемые при удалении зубов или их корней по строгим медицинским показаниям. Материал фиксировали в 10% растворе формалина и после гистологической проводки заливали в парафин. Срезы толщиной 5-6 микрон окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновой синькой. Для выявления амилоида использовали конго-красный.

Наряду с базовыми методами лечения, дополнительно использовались сульфидные воды санатория Тамиск и Редант-4Р. В зависимости от возраста и отсутствия аллергической реакции на сернистые соединения, сульфидная вода принималась внутрь 2 раза в день (утром натощак, за полчаса до завтрака и обеда) в дозировке 100-150 мл при комнатной температуре. С приемом внутрь частично разбавленной сульфидной минеральной воды, в течение дня производилось 3-4-х разовое санация полости рта при разовой дозе 150-200 мл, курс лечения 2 недели, в запущенных случаях – 3 недели.

Впервые применены фитоадаптогены – экстракт *элеутерококка* колючего и *фитовит* отдельно, в сочетании и в комплексе с сульфидной минеральной водой. Больные проходили общеклиническое обследование, в которое включались: эхокардиография, оценка толерантности к легкой физической нагрузке, показатели реологических свойств крови. Изучение состояния психической сферы включало методики САН (самооценка самочувствия, активности, настроения) и тест Люшера (табл.).

Иммунологическое исследование проводилось во всех возрастных группах больных хроническими гингивитами. Т-система изучалась с применением метода спонтанного *роzetkoобразования* (E-POK), реакции *бласттрансформации лимфоцитов* (РБТЛ) с *фитогемагглютинином* (ФГЛ). Подсчитывалось общее количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров с определением их соотношения (иммунорегуляторный индекс). Состояние В-

системы оценивалось по абсолютному и процентному количеству В-лимфоцитов, определяемого методом комплементарного розеткообразования (ЕАС-РОК) и по содержанию сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM. О неспецифической защите фагоцитарной активности нейтрофилов – судили по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Комплексная реабилитация больных включала лечебное питание на основе гиполлипидической диеты и психотерапию. Для воздействия на иммунологический статус применялись препараты растительного происхождения, которым было отдано предпочтение перед иммуномодуляторами медикаментозного ряда в связи с их более мягким, щадящим и пролонгированным действием, свободным от побочных эффектов. Для этой цели и выбрали экстракт *элеутерококка* колючего и *фитовит*.

Экстракт *элеутерококка* оказывает стимулирующее (тонизирующее) действие на центральную нервную систему и функции организма в целом, применяется при общем их ослаблении, повышает выносливость при физических и психических нагрузках, снижает интоксикацию, улучшает кровообращение. Имеются доказательства его адаптогенного действия, его положительного влияния на иммунный статус. Препарат назначался в дозе 20 капель (1 мл) один раз в день.

Фитовит – комбинированный, адаптогенный, общеукрепляющий растительный препарат, оказывающий ноотропное влияние. Повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям и интоксикациям, улучшает процессы пищеварения, обладает иммуномодулирующим и мембранопротекторным действием, что и предопределило его преимущество. Препарат назначался по одной капсуле один раз в день. Все больные получали основную комплексную терапию. По виду применяемого фитоадаптогена, больные были разделены на три группы, сопоставимых по основным показателям их общего состояния. Первая, контрольная группа, получала травяной коктейль. Больные второй группы получали экстракт *элеутерококка*; третьей группы – *фитовит*. Фитотерапия проводилась в течение трех-четырёх недель.

Устоявшаяся традиция лечения лекарственными травами, идущая из глубины веков, остается востребованной и в настоящее время

на примере успешного применения *фитовита*, *элеутерококка*, *коронаторы*, фитококтейля *FK-RS* в стоматологической практике, о чем свидетельствуют наши публикации [1,5,11]. Вот и в наши дни фитотерапия не теряет своей актуальности. Так, для лечения болезней сердечно-сосудистой системы и зубодесневой патологии применяется фитокардиопротектор *коронатор*. Препарат растительного происхождения, выпускаемый фармацевтической фабрикой г. Тяньцзинь КНР, форма выпуска – таблетки [3]. Действующим началом фитопрепарата является лигустикум сычуаньский, в состав которого входит ряд биологически активных веществ: эфирные масла, алкалоиды, лактоны, бергаптен, смолы, фенольные и другие соединения.

Корень лигустикума способствует снижению общего периферического сосудистого сопротивления, вызывает длительный и стабильный гипотензивный эффект за счет антиангинального, антиишемического и мембраностабилизирующего действия, обладает антиаритмическим эффектом, улучшает сократительную способность миокарда и сердечный выброс, повышает пороговую величину ишемии, снижает потребление кислорода миокардом.

Способствует значительному снижению уровня триглицеридов крови, понижает показатель вязкости крови и уровень фибриногена, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, значительно повышает липопротеиды высокой плотности [7,10,14].

В комплексное лечение хронических гингивитов нами был включен фармакологический препарат 3 – (2,2,2 – триметилгидразиний) пропионат – *милдронат*, который по своей химической структуре является азоаналогом γ -бутиробетаина – естественного метаболита в цепи биосинтеза карнитина. Способствуя расширению модуля системы кровообращения, *милдронат* уменьшает плазматическое пропитывание стенок сосудов, снижает выход плазменных белков в тканевые пространства, тем самым восстанавливая дренажные циркуляторные системы полости рта. Препарат применяли в виде внутривенных инъекций 10% раствора по 10 мл 1 раз/сут. в течение 2-х недель и после месячного перерыва – в капсулах по 0,25 г. 2 раза/сут. на протяжении 1 месяца.

Для большей эффективности лечения хронических гингивитов сульфидными водами, дополнительно применялись *мелаксен* и фитококтейль *FK-RS*. С учетом основных показате-

лей общего состояния и по характеру лечения, больные были распределены на три группы. Первая группа (14 больных) получала сульфидные воды с *мелаксеном*, вторая (16 больных) – получала сульфидные воды с фитококтейлем *FK-RS*, третья группа (15 больных) лечилась сульфидными водами, *мелаксеном* и фитококтейлем *FK-RS*.

Мелаксен – химический аналог биогенного амина мелатонина (гормона эпифиза). Приспосабливает организм к быстрой смене часовых поясов, смягчает стрессовые реакции, обладает иммуностимулирующими, адаптогенными и выраженными антиоксидантными свойствами. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, свободно проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Назначался по 1 таблетке за 30-40 минут перед сном один раз в сутки.

В комплексе с сульфидными водами для иммунной коррекции применялся также фитококтейль *FK-RS* – смесь спиртовых экстрактов солодки голой, девясила высокого, родиолы розовой, элеутерококка колючего. Фитококтейль *FK-RS* обладает антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, оказывает тонизирующее влияние на ЦНС и функции организма в целом, улучшает кровообращение, повышает выносливость при физических и психических нагрузках, неспецифическую резистентность организма к интоксикациям и инфекциям. Препарат назначался в течение 3 недель, 3 раза в день, по 15-20 капель на 0,5 стакана воды, настоя шиповника или сока. Кроме этого, все больные получали *коронатеру* в качестве монотерапии по 8-10 пеллет (пилюль) 2 раза в день до еды в течение четырех недель.

Во всех группах больных, данные обрабатывались методом вариационного анализа с применением критерия «*t*» Стьюдента. Обработка, расчеты и построение графиков производились на компьютере «*Pentium-3*» с помощью компьютерных программ «*Statistica 5.1*» и «*Microsoft Excel 2003*».

Результаты и их обсуждение. Идущая из глубины веков, устоявшаяся традиция лечения лекарственными травами, остается востребованной и в наши дни на примере успешного применения *фитовита*, *элеутерококка*, *коронатеры*, фитококтейля *FK-RS* при лечении хронических гингивитов.

Клиническая оценка от использования

сульфидных минеральных вод источников санатория Тамиск и Редант-4Р РСО-Алания с фитотерапией, *милдронатом*, *мелаксеном* и *коронатерой*, примененных раздельно и в комплексе для оптимизации общепринятого лечения хронических гингивитов, по эффективности воздействия на организм больных дала различные, но положительные результаты (табл.).

Таблица

Клиническая оценка психологических показателей у больных хроническими гингивитами при включении в базовое лечение сульфидных вод Редант-4Р и санатория «Тамиск» с фитококтейлем *FK-RS*, (методика САН, тест Люшера) *n*=45, *M*±*m*

Показатели		Контроль	Способ иммунной коррекции		
			Сульфидные воды	Сульфидные воды + мелаксен	Сульфидные воды + фитококтейль <i>FK-RS</i>
Самочувствие (баллы)	а	40,57±1,20	44,41±2,46	45,27±0,81	44,1±2,55
	б	52,1±0,86	55,65±0,74	55,69±0,86	56,2±1,17
Активность (баллы)	а	46,27±0,57	47,61±1,46	44,69±1,24	47,27±1,31
	б	51,48±1,10	52,68±1,17	53,72±1,19	57,18±1,68
Настроение (баллы)	а	44,13±2,13	45,73±0,61	45,81±1,12	44,69±1,89
	б	53,26±1,36	54,47±1,18	54,65±1,52	58,27±2,14
Уровень стресса (%)	а	30,55±0,48	28,45±0,62	28,47±1,01	30,62±0,74
	б	21,35±0,46	16,72±0,86	16,41±1,02	15,74±0,9
Работоспособность (усл. ед.)	а	47,74±1,31	54,65±2,91	54,71±1,03 2±1,68	47,31±1,29
	б	56,83±0,84	70,88±1,41	69,97±1,53	74,9±1,79

Примечание: а – до лечения, б – после лечения. Различия до- и после лечения во всех группах больных достоверны (*p*<0,05)

Результат психологической реабилитации больных хроническими гингивитами в значительной степени зависит от состояния иммунной системы, влияние которой в достижении полезного обеспечивается сульфидными водами, *мелаксеном* и фитококтейлем *FK-RS*, которые раздельно и/или в сочетании могут быть использованы в качестве дополнительного способа лечения данной патологии.

Таким образом, при хронических гингивитах иммунные нарушения являются одним из ключевых патогенетических звеньев, что тре-

бует в дополнение базового лечения проведения восстановительной реабилитации [8].

После базового лечения сульфидными водами «Редант-4Р» и курорта «Тамиск» в сочетании с мелаксеном отмечено улучшение иммунорегуляторного индекса с $1,27 \pm 0,12$ до $1,53 \pm 0,01$ и фитококтейлем FK-RS с $1,26 \pm 0,11$ до $1,45 \pm 0,10$ ($p < 0,05$). Аналогично – НСТ-тест улучшился от $0,73 \pm 0,08$ до $0,96 \pm 0,13$ и от $0,56 \pm 0,08$ до $0,93 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

Применение сульфидных минеральных вод источников «Редант-4Р» и курорта «Тамиск» раздельно с мелаксеном и фитококтейлем FK-RS и в комплексе (как важного звена общей реабилитационной тактики) необходимо, так как предложенные способы направлены на восстановление нарушенных структурно-функциональных связей при патологии зубодесневой системы (рис.).

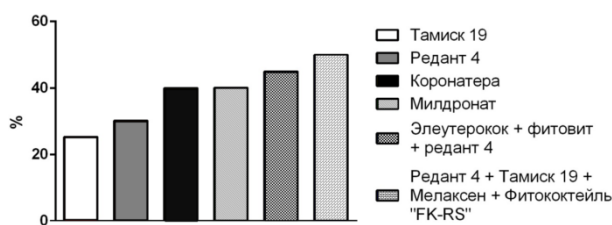


Рис. Таблица эффективности комплексного использования сульфидных минеральных вод РСО-Алания, фитотерапии и некоторых фармакологических препаратов для лечения хронических гингивитов

С возрастом эффективность лечебного воздействия предложенных способов иммунной коррекции хронических гингивитов снижается, что, возможно, связано с амилоидозом и, соответственно, с бродитрофией тканей и органов полости рта.

Наиболее эффективные клинические результаты получены от комплексного применения сульфидных вод, мелаксена и фитококтейля «FK-RS» (эффективность – 50%); экстракта

элеутерококка и фитовита в сочетании с сульфидной минеральной водой «Редант-4Р» (эффективность – 45%); милдроната (40,1%); коронатеры (40%) и сульфидных минеральных вод источников санатория «Тамиск» и «Редант-4Р», примененных в виде монотерапии, эффективность которых составила 25,3% (рис.).

Патоморфологическое исследование биоптатов десен до и после комплексного лечения показало значительное уменьшение классических признаков хронического гингивита у 43 пациентов, у 2-х выявили амилоидоз, обусловленный миеломной болезнью, что усугубило течение хронического гингивита.

Выводы:

1. Разработан новый немедикаментозный способ профилактики и лечения хронических гингивитов с применением сульфидных минеральных вод источников Редант-4Р и санатория «Тамиск» в комплексе с фитотерапией, позволяющий получить длительный (6-8 мес.) эффект ремиссии.

2. Установлено, что фитотерапия хронических гингивитов позволяет улучшить результаты базового лечения, синхронизируя ритм лечебного воздействия с ритмами физиологических функций, тем самым, способствуя уменьшению иммунных нарушений, восстановлению компенсаторных и репаративных механизмов, улучшению показателей клеточного и гуморального иммунитета.

3. Результаты комплексного лечения хронических гингивитов предложенными впервые способами, согласно полученным критериям клинической эффективности, расцениваются как удовлетворительные и хорошие, что позволяет их рекомендовать для оптимизации базового лечения различных форм хронических гингивитов.

COMPREHENSIVE REHABILITATION THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC GINGIVITIS

Z.K. KOZYREVA**, S.N. GONTAREV*, K.M. KOZYREV**, N.G. DZADZIEVA**, L.T. GIOEVA**

*Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, Belgorod Region, 308015, Russia, e-mail: znamisng@mail.ru

** North-Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, street Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, Russia, e-mail: kmkozyrev@mail.ru

Abstract. In different groups of patients with different forms of chronic gingivitis, we studied clinical, structural (gingival biopsy specimens) and immunological parameters resulting from application, with the purpose of treatment, of sulfurous mineral waters from the Tamisk health resort and from the Redant-4R

springs (the Republic of North Ossetia-Alania). We studied the effect of the pharmaceuticals *Mildronate* and *Melaxen* separately and in combination with herbal medicinal products – *Eleutherococcus*, *Fitovit*, *Coronater*, and *FK-RS* phytococktail – in order to optimise the conventional treatment of this category of patients. We have developed a new non-pharmacological method for prevention and treatment of chronic gingivitis, which consists in applying sulfurous mineral waters from the Redant-4R springs and the Tamisk health resort in combination with phytotherapy, which makes it possible to obtain long-term (6–8 months) remission. It has been found that phytotherapy of chronic gingivitis can improve the results of the basic treatment, synchronizing the rhythm of the therapeutic intervention with the rhythms of physiological functions, thereby reducing immune disorders, promoting the recovery of compensatory and reparative mechanisms, improving cellular and humoral immunity. The most pronounced clinical results have been obtained from combined application of sulfide waters, *Melaxen* and *FK-RS* phytococktail; *Eleutherococcus* extract and *Fitovit* in combination with Redant-4R sulfurous mineral water; *Mildronate*; *Coronater*; sulfurous mineral waters applied as monotherapy. The results of complex treatment of chronic gingivitis using the methods suggested for the first time, can be assessed, according to the obtained criteria of clinical efficacy, as satisfactory or good, which makes it possible to recommend them for optimizing the basic treatment of various forms of chronic gingivitis.

Keywords: chronic gingivitis, sulfurous waters, phytoadaptogens, *Mildronate*, *Melaxen*, treatment effectiveness.

Introduction. Recently, along with traditional methods of treatment, biotherapy (a method of treatment by activating the natural protective mechanisms of the body) has been gaining more and more solid positions. In this context, plants and sulfurous mineral waters, when applied in combination, reveal the genetic potential of the effectiveness of adaptation and self-regulation mechanisms [4–6,12,13].

Being based on the accumulated knowledge about the influence of medicinal products and thermal waters on the key links of disease etiology and pathogenesis, traditional medicine has played an important role in developing and introducing to the clinic practice new, harmless and effective methods of treatment, in particular, phytotherapy. Over many thousands of coexistence, medicinal wild plants have become closely connected to humans, and, with correct dosage, they are always clinically effective and in demand.

The return of practical medicine to treatment with natural resources has become possible due to the development of new theoretical knowledge providing the rationale for the mechanisms of action of herbal remedies. Currently, in the context of difficult social and economic situation, many patients are looking for inexpensive but efficient medicines and therapies.

Doctors are increasingly interested in non-pharmacological methods of treatment. This is confirmed by a significant increase in the budget of the National Center for Alternative Medicine of the United States from \$50 million in 1997 to \$120 million in 2006 [2,17]. Another argument in favor

of non-pharmacological methods and options of treatment is that they are mainly used by female population of a high level of material prosperity in the economically developed countries of Western Europe and the United States. Thus, in 1997 alone, patients in the United States spent \$34.4 billion on non-pharmacological treatment, and the number of those who are interested increases every year [15,16].

The fundamental strategy of restorative medicine is based not only on preserving the physical health of a person, but also on adapting to the negative factors of psychosomatic and social genesis. This multidisciplinary strategy should be followed by biomedical science, as it ensures early detection, prevention and treatment, in particular, of psychosomatic pathological desynchronosis – a powerful key pathogenetic mechanism of the emergence of acute and chronic organ pathology, including diseases of the dentogingival system.

The active substances contained in medicinal plants, for example, alkaloids, are effective in urgent therapy, especially in those cases when a rapid positive effect is necessary. However, with the long-term use of these same drugs, they can become ineffective and even dangerous, since they quickly cause addiction [9].

The purpose of the study is to investigate the effectiveness of treating patients with chronic gingivitis with sulfurous mineral waters from the Redant-4R springs and the Tamisk health resort (the Republic of North Ossetia-Alania); to study the effect of the pharmaceuticals *Mildronate* и *Melaxen* separately and in combination with herbal medicinal products – *Eleutherococcus*, *Fitovit*, *Co-*

ronatera, and *FK-RS* phytococktail – in order to optimise the conventional treatment of this category of patients.

Materials and methods. The present study is based on the results of separate and combined application of sulfurous mineral waters of the Tamisk health resort and of the Redant-4R springs for treating chronic gingivitis. Histologically, we studied before and after treatment the gingival biopsy specimens of 45 patients of both genders (24 men and 21 women) aged 28 to 64 years with chronic catarrhal gingivitis (16 patients), chronic atrophic gingivitis (11), chronic hypertrophic gingivitis (10), and chronic ulcerative gingivitis (8).

The patients were divided into three groups by their age. The first group included patients aged 28 to 40 years, the second group – 41 to 50 years, the third group – 51 to 64 years. The control group consisted of 10 healthy volunteers of the same age (6 men and 4 women). Clinical severity of chronic gingivitis was determined using conventional periodontal indexes.

For histological studies, we took 3×3 and 3×3.5 mm specimens of gingival mucosa, excised in the process of extracting teeth or their roots based on strong medical indications. The material was fixed in 10% formalin solution and embedded in paraffin after histological diagnosis. Sections 5–6 microns thick were stained with hematoxylin and eosin, as well as with toluidine blue. Congo red was used to identify amyloid.

Along with the basic methods of treatment, we used sulfurous waters of the Tamisk health resort and of the Redant-4R springs. Depending on the age and the lack of allergic reaction to sulfur compounds, sulfurous water was taken orally 2 times a day (after an overnight fast, half an hour before breakfast and dinner) at a dosage of 100–150 ml, at room temperature. The administration of partially diluted sulfurous mineral water was accompanied by sanitation of the oral cavity 3–4 times a day at a single dose of 150–200 ml, the course of treatment took 2 weeks, in severe cases – 3 weeks.

For the first time, we applied phytoadaptogens – extract of *Eleutherococcus senticosus* and *Fitovit* – separately, in combination with each other and with sulfurous mineral water. The patients underwent clinical examination which included the following: echocardiography, assessment of light physical exercise tolerance, blood rheology indicators. The study of mental condition included WAM technique (self-assessment of well-being,

activity, mood) and Luscher test (see Table).

An immunological study was conducted in all age groups of patients with chronic gingivitis. *T*-system was studied using the method of spontaneous *rosette-formation* (E-ROK), *lymphocyte blast transformation reaction* (LBTR) with *phytohemagglutinin* (PHA). We counted the total number of *T*-lymphocytes and their subpopulations of *T*-helpers and *T*-suppressors, determining their ratio (immunoregulatory index). The condition of the *B*-system was evaluated in absolute values and as percentage of *B*-lymphocytes determined by the method of *complementary rosette-formation* (EAC-ROK) and the content of serum immunoglobulins *IgA*, *IgG*, *IgM*. Nonspecific defense of phagocytic activity of neutrophils was evaluated using the *nitro blue tetrazolium* (NBT) test.

Comprehensive rehabilitation of the patients included nutritional therapy based on lipid-lowering diet, and psychotherapy. In order to influence immunological status, we used herbal medications, which were preferred to a number of pharmacological immunomodulating drugs due to their softer, more sparing and prolonged action, free from side effects. For that purpose, we chose the extract of *Eleutherococcus senticosus* and *Fitovit*.

Extract of *Eleutherococcus* has stimulating (tonic) effect on the central nervous system and the functions of the body as a whole; it is applied in the case of their general weakening, increases stamina under physical and mental stress, reduces toxicity, improves blood circulation. There is evidence of its adaptogenic action, its positive influence on the immune status. Patients received the medication at doses of 20 drops (1 ml) a day.

Fitovit is a combined, adaptogenic, health-improving herbal preparation having nootropic effect. It increases nonspecific resistance to infections and intoxications, improves digestion, and has immunomodulating and membrane-protecting effect, which predetermined its advantage over other alternatives. The medicine was administered one capsule a day. All the patients received basic comprehensive therapy. By the type of the applied phytoadaptogen, all the patients were divided into three groups comparable by the basic parameters of their general condition. The first group (control group) received the herbal cocktail. The patients of the second group received the extract of *Eleutherococcus*; the third group received *Fitovit*. Phytotherapy was carried out for three to four weeks.

The established tradition of treatment with medicinal herbs, existing since time immemorial,

remains popular nowadays, as is obvious from the example of the successful application of *Fitovit*, *Eleutherococcus*, *Coronatera*, *FK-RS* phytococktail in dental practice, evidenced by our works [1,5,11]. Herbal medicine has not lost its relevance. Thus, the phytocardioprotector *Coronatera* is used for the treatment of diseases of the cardiovascular system and periodontal diseases. It is a herbal medication produced by the pharmaceutical factory in Tianjin, China, and coming in the form of pellets [3]. The active agent of the herbal medicinal product is *Ligusticum striatum*, which includes a number of biologically active substances: essential oils, alkaloids, lactones, bergapten, resins, phenolic and other compounds.

Ligusticum striatum root extract helps to reduce general peripheral resistance, causing a long and stable hypotensive effect due to an anti-anginal, anti-ischemic and membrane-stabilizing action; it possesses anti-arrhythmic effect, improves myocardial contractility and cardiac output, increases ischemia threshold, reduces myocardial oxygen consumption.

It also contributes to a significant reduction in blood triglycerides levels, lowers blood viscosity index and fibrinogen level, total cholesterol and low-density lipoprotein, greatly increases high-density lipoprotein [7,10,14].

Our combined therapy of chronic gingivitis included the pharmacological preparation of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate – *Mildronate*, which by its chemical structure is an azo-analog of *g*-butyrobetaine – a natural metabolite in the chain of carnitine biosynthesis. Facilitating expansion of the blood circulatory system module, *Mildronate* reduces plasmatic impregnation of vessel walls, reduces the release of serum proteins in the tissue spaces, thereby restoring the drainage circulatory systems of the oral cavity. The medicine was used in the form of intravenous injections of 10% solution, 10 ml once a day for 2 weeks, and after a month's break – in capsules of 0.25 g 2 times a day for 1 month.

In order to ensure better effectiveness of the treatment of chronic gingivitis with sulfurous waters, we additionally used *Melaxen* and *FK-RS* phytococktail. Taking into account the major indicators of the general condition and the nature of the treatment, the patients were divided into three groups. The first group (14 patients) was treated with sulfurous waters *Melaxen*, the second group (16 patients) received sulfurous waters with *FK-RS* phytococktail, the third group (15 patients) was

treated with sulfurous waters, *Melaxen* and *FK-RS* phytococktail.

Melaxen is a chemical analog of the biogenic amine melatonin (pineal hormone). It helps the body adapt to quick change of time zones, attenuates stress response, and has immunostimulating, adaptogenic and strong antioxidant properties. When taken orally, it is rapidly and completely absorbed and passes freely through blood-tissue barriers, including the blood-brain barrier. It was administered 1 pill a day, 30-40 minutes before going to bed.

In combination with sulfurous waters, we applied *FK-RS* phytococktail for immune correction. It is a mixture of ethanolic extracts of *Glycyrrhiza glabra*, *Inula helenium*, *Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus*. *FK-RS* phytococktail has antioxidant and immunomodulatory effects, has a tonic effect on the CNS and the body functions as a whole, improves blood circulation, and increases stamina under physical and mental stress and the body's nonspecific resistance to infections and intoxications. The drug was administered for 3 weeks, 3 times a day, 15-20 drops in 0.5 cup of water, juice or rosehip infusion. Additionally, all the patients received *Coronatera* as monotherapy, 8-10 pellets 2 times a day before meals for 4 weeks.

In all the groups of patients, data were processed by the method of variance analysis with the use of Student's *t*-test. Processing, calculating and plotting were performed on a Pentium III computer, using Statistica 5.1 and Microsoft Excel 2003 software.

Results and their discussion. The established tradition of treatment with medicinal herbs, existing since time immemorial, remains popular nowadays, as is obvious from the example of the successful application of *Fitovit*, *Eleutherococcus*, *Coronatera*, and *FK-RS* phytococktail in treatment of chronic gingivitis.

Clinical evaluation of the use of sulfurous mineral waters from the springs of the Tamisk health resort and of the Redant-4R (the Republic of North Ossetia-Alania) with phytotherapy, *Mildronate*, *Melaxen* and *Coronatera*, applied separately or in combination to optimize the traditional treatment of chronic gingivitis gave various but positive results with regard to the effect produced on the patient's body (see Table).

The result of psychological rehabilitation of patients with chronic gingivitis largely depends on the state of the immune system, the role of which in achieving useful result is provided by sulfurous

waters, *Melaxen* and FK-RS phytococktail, which can be used separately and/or in combination as an additional method of treatment of this kind of pathology.

Table

Clinical evaluation of psychological parameters in patients with chronic gingivitis undergoing basic treatment with sulfurous waters from the springs of the Redant-4R and the Tamisk health resort in combination with FK-RS phytococktail (WAM technique, Luscher test), $n=45$, $M \pm m$

Indicators		Control	Immune correction method		
			Sulfurous waters	Sulfurous waters + <i>Melaxen</i>	Sulfurous waters + FK-RS phytococktail
Well-being (points)	a	40.57±1.20	44.41±2.46	45.27±0.81	44.1±2.55
	b	52.1±0.86	55.65±0.74	55.69±0.86	56.2±1.17
Activity (points)	a	46.27±0.57	47.61±1.46	44.69±1.24	47.27±1.31
	b	51.48±1.10	52.68±1.17	53.72±1.19	57.18±1.68
Mood (points)	a	44.13±2.13	45.73±0.61	45.81±1.12	44.69±1.89
	b	53.26±1.36	54.47±1.18	54.65±1.52	58.27±2.14
Stress level (%)	a	30.55±0.48	28.45±0.62	28.47±1.01	30.62±0.74
	b	21.35±0.46	16.72±0.86	16.41±1.02	15.74±0.9
Capacity for work (conventional units)	a	47.74±1.31	54.65±2.91	54.71±1.05 2±1.68	47.31±1.29
	b	56.83±0.84	70.88±1.41	69.97±1.53	74.9±1.79

Note: a – before treatment, b – after treatment. The differences in before and after treatment values in all treatment groups were statistically significant ($p<0.05$)

Thus, with chronic gingivitis, immune disorders are one of the key pathogenetic links which requires restoring rehabilitation to be carried out in addition to basic treatment [8].

Basic treatment with sulfurous waters from the Redant-4R springs and the Tamisk health resort in combination with *Melaxen* resulted in marked improvement of immunoregulatory index – from 1.27 ± 0.12 to 1.53 ± 0.01 , and with FK-RS phytococktail – from 1.26 ± 0.11 to 1.45 ± 0.10 ($p<0.05$). Likewise, NBT test improved from 0.73 ± 0.08 to 0.96 ± 0.13 , and from 0.56 ± 0.09 to 0.93 ± 0.14 ($p<0.05$).

Application of sulfurous mineral waters from the Redant-4R springs and the Tamisk health resort separately and in combination with *Melaxen* and FK-RS phytococktail (as an important link of general rehabilitative tactics) is necessary, as the proposed methods are targeted at restoring the broken structural-functional relationships associated with pathologies of periodontal system (see Fig.).

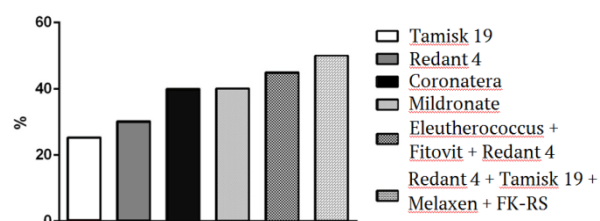


Fig. Table of effectiveness of combined application of sulfurous mineral waters (the Republic of North Ossetia-Alania), phytotherapy and some pharmacological medicines for the treatment of chronic gingivitis

The therapeutic effectiveness of the proposed methods of immune correction of chronic gingivitis reduces with the patient's age, which may be due to amyloidosis and, consequently, to bradytrophia of tissues and organs of the oral cavity.

The most effective clinical results have been obtained from the combined application of sulfide waters, *Melaxen* and FK-RS phytococktail (effectiveness – 50%); *Eleutherococcus* extract and *Fitovit* in combination with Redant-4R sulfurous mineral water (effectiveness – 45%); *Mildronate* (40.1%); *Coronatera* (40%); and sulfurous mineral water of the Tamisk resort and the Redant-4R springs, applied as monotherapy, the effectiveness of which amounted to 25.3% (Fig.).

A pathomorphological study of gingival biopsy specimens before and after comprehensive treatment revealed a significant decrease in the classical signs of chronic gingivitis in 43 patients; in 2 of them myeloma-related amyloidosis was revealed, which aggravated the course of chronic gingivitis.

Conclusions:

1. We have developed a new non-pharmacological method for prevention and treatment of chronic gingivitis, which consists in applying sulfurous mineral water from the Redant-4R springs and the Tamisk health resort in combination with phytotherapy, which makes it possible to obtain long-term (6-8 months) remission.

2. It has been found that phytotherapy of chronic gingivitis can improve the results of the basic treatment, synchronizing the rhythm of the therapeutic intervention with the rhythms of physiological functions, thereby reducing immune disorders, promoting the recovery of compensatory and reparative mechanisms, improving cellular and humoral immunity.

3. The results of complex treatment of chronic gingivitis using the methods suggested for the first time, according to the criteria of clinical efficacy,

can be assessed as satisfactory or good, which allows them to be recommended for optimizing the

basic treatment of various forms of chronic gingivitis.

Литература

1. Борисова О.Н., Живогляд Р.Н., Хадарцева К.А., Юргель Е.Н., Хадарцев А.А., Наумова Э.М. Сочетанное применение коронаторы и гирудотерапии при рефлекторной стенокардии в пожилом возрасте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 95–98.

2. Козырев К.М., Суладзе В.Г., Козырева С.М., Габуева А.А. Структурно-функциональная оценка эффективности альтернативной терапии и возможности ее применения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4757.pdf> (Дата обращения: 30.04.2014) DOI: 10.12737/3858.

3. Козырев К.М., Шаова З.Р., Хуриева А.Ш. Клиническая эффективность применения фитоадаптогена «Коронаторы» в режиме монотерапии при хронических гингивитах // Norwegian Journal of development of the International Science. 2017. №8. С. 52–54.

4. Козырева З.К., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. Структурно-функциональное обоснование иммунореабилитации больных хроническими гингивитами фитоадаптогенами элеутерококком и фитовитом. Влияние сульфидной минеральной воды «Редант-4Р» // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 209–214.

5. Козырева З.К., Гонтарев С.Н., Козырев К.М., Цимбалитов А.В. Клиническая оценка результатов комплексного применения сульфидных минеральных вод, «Мелаксена» и фитококтейля «FK-RS» для иммунной коррекции хронических гингивитов // Клиническая стоматология. 2017. №1. С. 27–29.

6. Козырева З.К., Дзотова З.А., Кабалоева Д.В., Козырев К.М. Комплексное применение сульфидной воды редантского месторождения «Редант-4Р» для лечения хронических гингивитов и их почечных проявлений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. №1. Публикация 2-23. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012->

References

1. Borisova ON, Zhivoglyad RN, Khadartseva KA, Yurgel' EN, Khadartsev AA, Naumova EM. Sochetannoe primenenie koronatory i girudoterapii pri reflektornoy stenokardii v pozhilom vozhage [Combined application of Coronatera and hirudotherapy in reflex angina in old age]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1;95-8. Russian.

2. Kozyrev KM, Suladze VG, Kozyreva SM, Gabueva AA. Strukturno-funktsional'naya otsenka effektivnosti al'ternativnoy terapii i vozmozhnosti ee primeneniya [Structural and functional evaluation of the effectiveness of alternative therapy and the possibility of its application]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2014 [cited 2014 Apr 30];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4757.pdf> DOI: 10.12737/3858.

3. Kozyrev KM, Shaova ZR, Khurieva AS. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya fitoadaptogena «Koronatory» v rezhime monoterapii pri khronicheskikh gingivitakh [Clinical effectiveness of the use of the phytoadaptogen Coronatera as a monotherapy in chronic gingivitis]. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2017;8:52-4. Russian.

4. Kozyreva ZK, Khetagurova LG, Kozyrev KM. Strukturno-funktsional'noe obosnovanie immunoreabilitatsii bol'nykh khronicheskimi gingivitami fitoadaptogenami eleuterokokkom i fitovitom. Vliyanie sul'fidnoy mineral'noy vody «Redant-4R» [Structural and functional substantiation of immunorehabilitation of patients with chronic gingivitis with phytoadaptogens Eleutherococcus and Fitovit. Influence of the sulfurous mineral water Redant-4R]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Tula; 2011;18(3):209-14. Russian.

5. Kozyreva ZK, Gontarev SN, Kozyrev KM, Tsimbalistov AV. Klinicheskaya otsenka rezul'tatov kompleksnogo primeneniya sul'fidnykh mineral'nykh vod, «Melaksena» i fitokokteylya «FK-RS» dlya immunnay korrektsii khronicheskikh gingivitov [Clinical evaluation of the results of combined application of sulfurous mineral waters, Melaxen and FK-RS phytococktail for immune correction of chronic gingivitis]. Klinicheskaya stomatologiya. 2017;1:27-9. Russian.

6. Kozyreva ZK, Dzotova ZA, Kabaloeva DV, Kozyrev KM. Kompleksnoe pri-menenie sul'fidnoy vody redantskogo mestorozhdeniya «Redant-4R» dlya lecheniya khronicheskikh gingivitov i ikh pochechnykh proyavleniy [Complex application of the Redant-4R sulfide water from Redant springs for the treatment of chronic gingivitis and its renal manifestations]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhur-

1/4024.pdf (Дата обращения: 29.01.2018).

7. Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Психосоматические соотношения при кардиоваскулярных расстройствах. Лечение коронатерой // Теория и практика восстановительной медицины. Тула–Москва, 2005. Т. IV. С. 61–64; 208–233.

8. Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины. Тула–Москва, 2005. Т. IV. 284 с.

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

10. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Олейникова М.М., Наумова Э.М. Коронатера в лечении больных ишемической болезнью сердца: Учебное пособие. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 21 с.

11. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 92–95.

12. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.

13. Хритинин Д.В., Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малигин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

14. Чень Цзобан. Стандарты диагностики и лечения традиционной китайской медицины. Нанкин, 1994. С. 204–206.

15. Angell M., Kassirer J. Alternative medicine the risk of untested and unregulated remedies // New. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 839–841.

16. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997 // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 1567–1569.

17. Penson R.T., Castro C.M., Seiden M.V. Complementary, alternative, integrative or unconventional medicine? // The Oncologist. 2001. Vol. 6. P. 463–473.

nal). [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 29];1[about 6 p.]. Russian. Available from: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4024.pdf>.

7. Oleynikova MM, Khadartsev AA. Psikhosomaticheskie sootnosheniya pri kar-diovaskulyarnykh rasstroystvakh. Lechenie koronateroy [Psychosomatic correlations in cardiovascular disorders. Treatment with Coronatera]. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Tula–Moskva. 2005. Russian.

8. Oleynikova MM, Khadartsev AA. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Tula–Moskva; 2005. Vol. 4. Russian.

9. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya. Tyminskiy VG, editor. Tula: Izdatelstvo TulGU – Belgorod: ZAO “Belgorodskaya oblastnaya tipografiya”; 2011. Russian.

10. Khadartsev AA, Zilov VG, Oleynikova MM, Naumova EM. Koronatera v lechenii bol'nykh ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa: Uchebnoe posobie. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

11. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazereforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Coronatera in combination with phytomelanin laser phoresis at exertional angina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:92–5. Russian.

12. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YuV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(2):371–5. Russian.

13. Khritinin DV, Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Khadartsev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstroystva v reabilitologii (diagnostika i korrektsiya): Monografiya. Tula; 2003. Russian.

14. Chen Zuobang. Standarty diagnostiki i lecheniya traditsionnoy kitayskoy meditsiny [Standards for diagnosis and treatment of traditional Chinese medicine]. Nanjing; 1994.

15. Angell M, Kassirer J. Alternative medicine – the risk of untested and unregulated remedies. New. Engl. J. Med. 1998;339:839–41.

16. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997. JAMA. 1998;280:1567–9.

17. Penson RT, Castro CM, Seiden MV et al. Complementary, alternative, integrative or unconventional medicine? The Oncologist. 2001;6:463–73.

УДК: 616.831-005:616-037

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15971

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ
ИЗМЕНЕНИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА, У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

М.А. КОТОВ

ФГБОУЗ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, ул. Кирочная 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия,
тел.: +7 (812) 303-50-00

Аннотация. В статье представлены результаты измерения плотности ствола головного мозга посредством рентгеновской компьютерной томографии. Обследовано 140 пациентов с инсультом, из них у 114 пациентов инсульт протекал по ишемическому типу, у 16 по геморрагическому типу. В исследование включили 92 (65,7%) женщины, было 48 (34,3%) мужчин. Средний возраст составил $71,8 \pm 11,1$ лет. Группа контроля состояла из 35 относительно здоровых людей. Возрастные и гендерные характеристики всех групп пациентов схожи. Пациентов со стволовым инсультом и травматическими изменениями головы и шеи, в исследование не включали. Выявлено, что при любом типе острого нарушения мозгового кровообращения на уровне тенториального отверстия, происходит статистически достоверное повышение плотности вещества головного мозга с 23,6 единиц Хаунсфилда в группе контроля, до 30,8 и 31,2 единицы Хаунсфилда, при ишемическом и геморрагическом типе инсульта. Выявлено, что при любом типе инсульта происходит повышение плотности вещества головного мозга, на уровне тенториального отверстия. Достоверных различий между уровнем повышения плотности, в зависимости от типа инсульта не выявлено. На уровне затылочного отверстия достоверное повышение плотности происходит только при ишемическом типе инсульта.

Ключевые слова: компьютерная томография, инсульт, отёк головного мозга, диагностика инсульта.

Актуальность. В настоящее время *острое нарушение мозгового кровообращения* (ОНМК) занимает второе место среди всех причин смертности в Российской Федерации, уступая только сердечно-сосудистой патологии. Смертность в России от инсульта в несколько раз превышает аналогичные показатели в Европейских странах, и достигает 280 человек на 100 тыс. населения [6], около полумиллиона человек в России ежегодно переносят инсульт, при этом 30-ти дневная летальность доходит до 35%, в течении первого года от последствий ОНМК умирает около 50% пациентов [3]. Одной из ведущих причин смерти, у пациентов с инсультом, является отёк и дислокация ствола головного мозга (ГМ). Особенности строения черепной коробки, показатели анатомического интракраниального резерва, могут располагать к развитию летального исхода ОНМК [2].

Достоверно прослеживается тенденция к омоложению пациентов с диагностированным инсультом, всё больше случаев ОНМК приходится на лиц трудоспособного возраста, чему способствуют фоновые заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет [4]. Одной из характерных особенностей проте-

кания инсульта, является длительный период пребывания пациента в специализированном стационаре, продолжительный реабилитационный период, что определяет большое медико-социальное значение данной патологии. К полноценной жизни после перенесенного ОНМК возвращается всего около 8% пациентов.

В настоящее время проблеме инсульта придается большое значение, так например, запущен в работу федеральный образовательный проект СТОП-ИНСУЛЬТ, который занимается просветительской работой, направленной как на профилактику заболевания, так и на повышения медицинской грамотности населения, для раннего выявления признаков ОНМК и своевременного обращения за квалифицированной медицинской помощью. Работает программа создания сосудистых центров, которые оказывают специализированную помощь пациентам с инсультом. Ведущая роль в постановке диагноза ОНМК, принадлежит лучевой диагностике. Одним из ведущих методом нейровизуализации у пациентов с инсультом является рентгеновская *компьютерная томография* (КТ), все сосудистые центры имеют в своем оснащении КТ-сканеры, расположенные в преде-

лах приемного отделения, для оптимизации логистики пациента и сокращения времени до постановки диагноза.

При рутинной КТ головного мозга проводится морфометрия, направленная на выявление очага патологической плотности ГМ, описание его характеристик, таких как локализация, размеры, плотность, наличие или отсутствие признаков кровоизлияния. В то же время индивидуальные особенности строения черепной коробки, изменения, происходящие в важнейшем отделе ГМ стволе, остаются вне зоны интереса. Важнейшее преимущество КТ, перед другими методами нейровизуализации, это возможность прижизненно исследовать плотность вещества головного мозга, как в отдельной точке ГМ, так и на площади любого участка ГМ.

Цель исследования – изучение изменений, происходящих в стволе головного мозга при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения, посредством рентгеновской компьютерной томографии.

Материалы и методы исследования. Наша работа представляет собой классическое ретроспективное исследование. Общее число наблюдений 175 случаев, из них 140 пациентов с диагностированным ОНМК, 35 человек составили группу контроля. В числе пациентов с инсультом преобладали женщины 92 (65,7%), мужчин было 48 (34,3%). В контрольной группе так же преобладали женщины – 20 (57,1%), мужчин соответственно было 15 (42,9%) человек. Различия сформированных совокупностей пациентов по полу оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, не имели статистического значения ($p=0,345$). По возрастной составляющей группы пациентов были так же близки, средний возраст пациентов с ОНМК составил $71,8 \pm 11,1$ лет, в группе контроля этот показатель равнялся $72,5 \pm 8,0$ полных лет. Различия, оцененные с помощью t -критерия Стьюдента, также не имели статистического значения ($p=0,648$) [1, 5].

Группа пациентов с инсультом была сформирована из пациентов экстренно госпитализируемых в городскую больницу имени Святого Георгия, г. Санкт-Петербург, с подтвержденным диагнозом ОНМК. *Критерии включения* в исследование: возраст старше 18 лет, наличие подтвержденного ОНМК вне ствола головного мозга, отсутствие свежих травматических изменений головы и шеи, отсутствие объемного образования головного мозга. Группа контроля

была сформирована из амбулаторных пациентов клиники Медиус, г. Всеволожск. *Критерии включения* в группу контроля: возраст старше 18 лет, отсутствие ОНМК и объемного образования головного мозга, отсутствие свежих травматических изменений головы и шеи. В ходе исследования, кроме рутинной морфометрии, направленной на выявление КТ-признаков ОНМК, мы измеряли плотность вещества головного мозга (ВГМ) на уровне *тенториального отверстия* (ТО) и *затылочного отверстия* (ЗО). Измерения проводились в программе *eFilm*, инструментом *Ellips*, в аксиальной плоскости сканирования, позволяющим оценить плотность изучаемого объекта, на протяжении выделенной области, автоматически вычислив среднее значение показателя плотности, измеряемой в *единицах Хаунсфилда (HU)*. Сбор, первичный анализ, систематизация клинических данных, визуальное отображение полученной информации осуществлялись в программе *Microsoft Office Excel 2010*. Статистический анализ проводился с использованием программы *IBM SPSS Statistics v.20*. Все полученные совокупности данных анализировались для определения соответствию закону нормального распределения. Дальнейший анализ проводился методами параметрической и непараметрической статистики. Используемые статистические термины: *Me*-медиана, Q_1 и Q_3 - верхний и нижний квартиль, p -достигнутый уровень значимости. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проанализировав результаты морфометрии ствола ГМ у 175 человек, мы выявили, что показатели плотности ВГМ, на уровне тенториального и затылочного отверстий различаются, как между пациентами с ОНМК и группой контроля, так и среди пациентов с различными типами инсульта. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Результаты анализа плотности ВГМ, на уровне затылочного отверстия, отражены на рис. 1.

Исследуемые категории сравнивали посредством апостериорного критерия Данна, были выявлены статистически значимые различия ПВГМ на уровне затылочного отверстия у пациентов с ОНМК по ишемическому типу и пациентами контрольной группы ($p < 0,001$). Значение медиан ПВГМ составляли 32,5 и 28,4, единиц Хаунсфилд соответственно. В тоже

время различия показателей плотности ВГМ, у пациентов с разным типом инсульта оказались статистически не значимыми ($p=0,293$), так же не была доказана статистическая достоверность различий между пациентами с ОНМК по геморрагическому типу и пациентами контрольной группы ($p=0,178$).

Таблица 1

Показатели плотности вещества головного мозга у пациентов с различным типом инсульта

Показатели плотности вещества головного мозга	Наличие / тип инсульта						<i>p</i>
	Ишемический инсульт		Геморрагиче- ский инсульт		Группа контроля		
	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>	
Плотность на уровне ЗО	32,5	30,0-34,7	30,1	27,8-33,9	28,4	27,2-30,6	<0,001
Плотность на уровне ТО	30,8	28,3-33,0	31,2	28,3-32,4	23,6	22,0-24,8	<0,001

Примечание: ЗО – затылочное отверстие, ТО – тенториальное отверстие, p – показатель статистической значимости, определенный с помощью критерия Краскела-Уоллиса

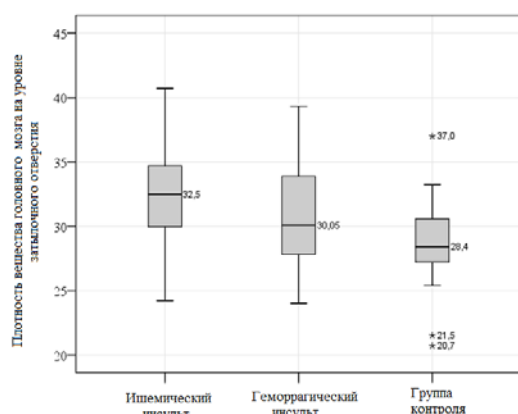


Рис. 1. Значение показателей плотности вещества головного мозга, на уровне затылочного отверстия при различных типах инсульта и в норме

Сравнение показателей плотности ВГМ, на

уровне тенториального отверстия представлены на рис. 2.

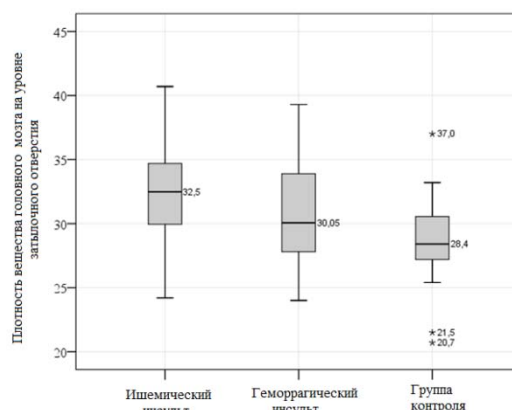


Рис. 2. Значение показателей плотности вещества головного мозга, на уровне тенториального отверстия при различных типах инсульта и в норме

При апостериорном анализе плотности ВГМ на уровне тенториального отверстия с помощью критерия Данна, картина достоверных различий отличалась от ранее описанных изменений на уровне затылочного отверстия. По сравнению с группой контроля статистически значимые различия выявлены как при ишемическом, так и при геморрагическом типе инсульта ($p<0,001$ в том и другом случае). В случае ишемического инсульта Me плотности ВГМ составила 30,8 HU , при геморрагическом типе инсульта 31,2 HU , и в группе контроля Me плотности была гораздо ниже – 23,6 единицы Хаунсфилда. Анализируя ишемический и геморрагический ОНМК, статистически значимые.

Выводы. У пациентов с инсультом, не зависимо от его типа, происходят изменения плотности вещества ствола головного мозга, в большей степени выраженные на уровне тенториального отверстия. На уровне затылочного отверстия изменения плотности ВГМ достоверны только при ишемическом типе инсульта.

POSSIBILITIES OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CHANGES OF THE BRAIN STEM IN PATIENTS WITH ACUTE VIOLATION OF CEREBRAL CIRCULATION

M.A. KOTOV

North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov Medius clinic,
Kirochnaya Street 41, St. Petersburg, 191015, Russia, phone: +7 (812) 303-50-00

Abstract. The article presents the results of measuring the density of the brain stem by means of CT. The study involved 140 stroke patients, of whom 114 patients, the stroke was of ischemic type, 16 hemorrhagic type. The study included 92 (65,7%) female, 48 (34,3%) of men. The average age amounted to

71.8±11.1 years. The control group consisted of 35 healthy people. Age and gender characteristics of all patient groups are similar. Patients with stem stroke and traumatic changes to the head and neck, the study did not include. Revealed that any type of acute disorders of cerebral circulation at the level of the tentorial orifice, occurs statistically significant increase in the density of the brain with the 23.6 HU in the control group, up to 30.8 and 31.2 HU in ischemic and hemorrhagic type of stroke. Revealed that any type of stroke is an increase in the density of the substance of the brain, at the level of the tentorial opening. Significant differences between the level of density, depending on the type of stroke was not revealed. At the level of the foramen Magnum a significant increase in density occurs only in ischemic type of stroke.

Keywords: computed tomography, stroke, brain edema, diagnosis of stroke.

Литература

References

1.Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. С.-Пб., 2003. 432 с.

1. Zaytsev VM, Liflyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied Medical Statistics]. S.-Pb.; 2003. Russian.

2.Котов М.А. Возможности компьютерной томографии в прогнозировании летального исхода инсульта // Дневник казанской медицинской школы. 2017. № 2. С. 76–80.

2. Kotov MA. Vozmozhnosti komp'yuternoy tomografii v prognozirovanii letal'nogo iskhoda insul'ta [The possibilities of computed tomography in predicting the lethal outcome of a stroke]. Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2017;2:76-80. Russian.

3.Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002. 312 с.

3. 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.

4.Семенова И.Л. Медико-социальная характеристика больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в КБР и прошедших курс санаторно-курортной реабилитации // Фундаментальные исследования. 2014. № 10–6. С. 1181–1184.

4. Semenova IL. Mediko-sotsial'naya kharakteristika bol'nykh, perenessikh ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniya v KBR i proshedshikh kurs sanatorno-kurortnoy rehabilitatsii [Medico-social characteristics of patients who underwent acute cerebrovascular accident in the CBD and who underwent a course of sanatorium-resort rehabilitation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10–6:1181-4. Russian.

5.Таушанова М.К., Шарафудинов А.Х., Төлеубаева Ж.Қ. Оценка факторов риска развития инсульта у пациентов инсультного центра г. Актобе // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017. №. 1.

5. Taushanova MK, Sharafudinov AKh, Toleubaeva ZhQ. Otsenka faktorov riska razvitiya insul'ta u patsientov insul'tnogo tsentra g. Aktobe [Assessment of risk factors for stroke in stroke patients in the city of Aktobe]. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2017;1. Russian.

6.Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 3 (47).

6. Yarosh AS, Pirogova LA, Filina NA. Sovremennoe sostoyanie problemy ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya [The current state of the problem of acute cerebral circulation disorders]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014;3(47). Russian.

УДК: 621.373.826

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15961

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОСВЕЧИВАНИЯ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

Т.А. ФЕДОРОВА, Е.В. СТРЕЛЬНИКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Акад. В.И.Кулакова» Минздрава РФ, ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117198, Россия,
e-mail: t_fedorova@oparina4.ru, e_strelnikova@oparina4.ru

Аннотация. *Актуальность:* Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза является одной из актуальных проблем гинекологии, а многие его аспекты требуют дальнейшего изучения на новом методологическом уровне. Одним из нефармакологических методов лечения и профилактики хронических рецидивирующих воспалений придатков матки является плазмаферез, в частности в сочетании с ультрафиолетовым освещением крови.

Цель исследования: изучение эффективности сочетанного применения методик у пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом.

Материалы и методы исследования: Пациенткам группы исследования (102 женщины) проведена сочетанная терапия хронического сальпингоофорита с проведением процедур плазмафереза и ультрафиолетового освещением крови. Курс лечения включал 3 сочетанных сеанса методик с интервалом 2-4 дня, с последующими 2-мя сеансами ультрафиолетового освещивания крови с интервалом 1-2 дня.

Выводы: Сочетанное использование методик является достаточно эффективным средством лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки. Благодаря одновременному воздействию на различные патогенетические звенья воспалительного процесса сочетанный метод позволяет добиться значительного улучшения лабораторных показателей, способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, увеличению сроков ремиссии и повышению частоты наступления беременности.

Ключевые слова: плазмаферез, ультрафиолетовое освещивание крови, хронический рецидивирующий сальпингоофорит.

Лидирующее место в структуре гинекологической заболеваемости всегда принадлежит воспалительным заболеваниям матки и придатков – 60-65% всех гинекологических больных. Женщины, страдающие воспалительными заболеваниями гениталий, относятся к группе риска по развитию доброкачественных и злокачественных новообразований, у 40-43% больных возникают нарушения менструальной, у 60% – сексуальной функции. Частота эктопической беременности у данного контингента больных увеличивается в 6-10 раз. Помимо этого, воспалительные заболевания являются самой частой причиной бесплодия, невынашивания беременности, болезней и пороков развития плода [23,28,29,51]. Особое значение имеют хронические воспалительные процессы внутренних половых органов, которые отличаются длительным рецидивирующим течением. Лечение таких больных всегда продолжительное, требующее повторных госпитализаций и применения всего арсенала современных лекар-

ственных средств, что влечет за собой развитие аллергических реакций и лекарственной болезни. Однако течение воспалительного процесса придатков матки зачастую прервать не удается, несмотря на применение всех медикаментозных препаратов. Заболевание продолжает прогрессировать, а изменения в пораженных придатках становятся необратимыми. В связи с этим лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза по-прежнему является одной из актуальных проблем гинекологии, а многие его аспекты требуют дальнейшего изучения на новом методологическом уровне [6,19,21]. В последние годы появились работы, указывающие на целесообразность применения нефармакологических методов лечения и профилактики, которые благодаря неспецифичности воздействия оказывают влияние на звенья патологической цепи путем активации внутренних защитных сил организма за счет его физиологических резервов. Это особенно актуально в свете эволюцио-

нирующих знаний о причинах хронизации процесса, согласно которым ведущее значение перешло от патогенных микроорганизмов к снижению устойчивости макроорганизма [27,33,36,39,47,38].

Одним из таких немедикаментозных средств является плазмаферез, который зарекомендовал себя как эффективный метод лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов, аутоиммунных и аллергических болезней, вирусной и бактериальной инфекции и многих других патологических состояний [12,13,32]. Его эффективность при хронических сальпингоофоритах доказана авторами ряда работ, и достигается за счет детоксикационного, противовоспалительного, рео- и иммунокорригирующего эффектов [10, 22,28,31]. Интересным представляется сочетанное применение плазмафереза (ПА) с методами квантовой гемотерапии, в частности с ультрафиолетовым освещением крови. Последнее зарекомендовало себя в качестве эффективного метода лечения более чем 200 заболеваний. Механизм его действия заключается в бактерицидном, рео- и иммунокорригирующем эффекте, стабилизации перекисного окисления липидов, улучшения оксигенации крови и тканей, стимуляции репаративных процессов [11,16,49].

В НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Акад В.И.Кулакова проведено исследование по изучению эффективности сочетанного применения ПА и ультрафиолетового освещения крови (УФОК) у пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим воспалением придатков матки (ХРС) [44]. Было обследовано 102 женщины с ХРС, подтвержденным данными клинико-лабораторного и лапароскопического обследования. Критериями отбора в эту группу исследования явились: неэффективность или непереносимость проведенной традиционной терапии и при этом обострение воспалительного процесса более двух раз в год, наличие клинико-лабораторных признаков интоксикации и отсутствие противопоказаний для УФОК и ПА.

Всем пациенткам группы исследования проведена сочетанная терапия хронического сальпингоофорита с проведением процедур плазмафереза и ультрафиолетового освещения крови.

Методика сочетанного применения плазмафереза и ультрафиолетового освещения

крови у женщин с хроническим сальпингоофоритом. Курс лечения у пациенток исследуемой группы начинался с 6-8 дня менструального цикла и включал 3 сочетанных сеанса ПА и УФОК с интервалом 2-4 дня, с последующими 2-мя сеансами УФОК с интервалом 1-2 дня.

Процедура ПА проводилась следующим образом: за 15-20 минут до эксфузии крови, в локтевую вену начинали плазмозамещение с использованием кристаллоидных и коллоидных растворов в соотношении к объему эксфузии 1:1,2, эксфузия крови производилась в пластмассовые контейнеры «Гемакон-500» с антикоагулянт-консервантом глюципр. Объем одноразовой эксфузии составлял 450-500 мл крови. После тщательного перемешивания кровь помещалась в рефрижераторную центрифугу фирмы «Beckman J6-МС» (США) и центрифугировалась со скоростью 3800 оборотов в мин. при 20°C в течение 6 минут. Плазму, отделившуюся от клеточной массы, удаляли с помощью плазмоекстрактора. Оставшиеся клетки крови ресуспендировали в 150 мл физиологического раствора и реинфузировали пациентке. За один сеанс производили 1-2 забора крови в зависимости от состояния больной, веса пациентки, переносимости процедуры, таким образом объем плазмоексфузии составлял 30-40% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Гепаринизация пациенток проводилась из расчета 50-100 ед. на 1 кг веса.

Расчеты определения объемов циркулирующей плазмы и крови и количества удаляемой плазмы. Использовалась математическая программа расчета объемов циркулирующей крови, плазмы и количества удаляемой плазмы, основанная на некоторых антропометрических данных пациентки и некоторых физиологических константах. Объем циркулирующей крови (ОЦК) определяли с учетом массы тела, роста, конституционного типа по методике Moore.

$$\text{ОЦК} = \text{М} \times \text{Кк},$$

где М – масса тела в кг; Кк – количество крови в мл на кг массы тела (зависит от типа телосложения женщины и составляет от 55 до 70 мл/кг).

Далее рассчитывали гематокрит, который составляет утроенный уровень гемоглобина (г %).

$$\text{Гт} = \text{Гн} \times 3$$

где Гт – гематокрит в %; Гн – содержание гемоглобина в г %.

Затем по расчетному ОЦК и гематокриту

определяли ОЦП: $ОЦП = ОЦК \times (100\% - Гт)$

Из расчетного показателя ОЦП высчитывали планируемый процент удаления плазмы (П), добавляя к этому объему 5% на дополнительно вводимый в приточную магистраль раствор антикоагулянта, в большей своей части удаляемый с плазмой, и получали величину планируемого количества удаляемой плазмы (КУП):

$$КУП = ОЦП \times П \times (100\% + 5\%) = ОЦП \times П \times 1,05.$$

Методические аспекты проведения ультрафиолетового освечения крови, используемого в курсе сочетанной терапии ПА и УФОК.

Ресуспензированную клеточную массу во время последней за сеанс плазмафереза реинфузии подвергали ультрафиолетовому освещению на аппарате «Юлия» (Россия). В 4-ю и 5-ю процедуру УФОК освещению подвергалась цельная кровь. Объем облучаемой крови (клеточной взвеси) составил 3 мл/кг массы тела пациентки. Для освещения УФ лучами в систему для внутривенных инфузий врезали одноразовую кювету (7×3×0,5 см), которую закрепляли в окне облучателя. Кювету и шланговую систему заполняли физиологическим раствором, после чего начинали реинфузию крови (клеточной взвеси). Зажимом на капельнице регулировали скорость инфузии до 10 мл/мин. Освечение происходило в момент прохождения крови по кювете от двух ртутно-кварцевых ламп ДРБ-8, 84% излучения которых приходится на средневолновую часть спектра (320–400 нм), а величина освещенности на поверхности кюветы составляет не менее 4 мВт/см² от одной лампы. При таком режиме доза освещения составляла 600–800 Дж/м².

В ходе исследования было показано, что женщины с ХРС в 43,1% случаев имеют повышенный по отношению к нормативным значениям уровень белков острой фазы воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка (*hs-CRB*) и сывороточного амилоида А (*SAA*), что отражает наличие активного системного воспалительного ответа у данной категории больных [1,5,18]. Повышение показателей белков острой фазы воспаления (*hs-CRB*, *SAA*) у пациенток с ХРС сопровождается особенностями клинической симптоматики заболевания: периоды обострений у данной категории больных в 2,6 раз чаще протекают с повышением температуры тела, усилением патологических выделений из половых путей, выраженным болевым синдромом; периоды ремиссий в 4,9 раз чаще сопровождаются проявлениями нейрове-

гетативного синдрома (мышечно-суставными болями, головными болями, бессонницей) и в 3,2 раза чаще – диспареунией. Использование ПА и УФОК в качестве терапии у больных с ХРС привело к достоверному снижению *hs-CRP* и *SAA* непосредственно после окончания курса лечения ($0,58 \pm 0,52 \times 10^{-4}$ г/л и $2,2 \pm 0,8$ соответственно), что первоначально расценивалось как эффект их элиминации или фотоденатурации, и это также было показано в работах, оценивающих влияние ПА и УФОК в отдельности на уровень острофазных белков при различных акушерско-гинекологических ситуациях. Так Юрченко Л.Н. и соавт. [48] изучили положительное влияние ПА на синдром системного воспалительного ответа на примере преэклампсии. Серов В.Н. и соавт. [40,41] – при различных критических состояниях в акушерской клинике.

В результате исследования сочетанного применения ПА и УФОК, выявлено, что, независимо от степени выраженности острофазного ответа, предложенное лечение способствует снижению эндогенной интоксикации, что подтверждается уменьшением концентрации *кислоторастворимых фракций нуклеиновых кислот* (КФНК), *средних молекул* (СМ), малонового альдегида и увеличением эндотоксического индекса на 40,3% от исходного уровня ($p < 0,01$). Наличие детоксикационного эффекта в результате изолированного проведения УФОК или ПА отмечали в своих работах многие авторы [34,35,58]. Во всех исследованиях основным детоксикационным механизмом плазмафереза признана элиминация токсических субстанций, а также избытка вазоактивных веществ, иммунных комплексов, микробных тел и продуктов их распада, которые подавляют чувствительность естественных систем детоксикации. Ультрафиолетовое освечение крови имеет в этом плане другую точку приложения – воздействие высокой энергии приводит к изменению характера связи токсин-белок, а также к разрушению или изменению свойств самого токсического субстрата. В подтверждение сказанному в данной работе отмечено снижение исследуемых маркеров деструкции тканей. Так, после сочетанного воздействия ПА и УФОК концентрация *кислоторастворимых фракций нуклеиновых кислот* КФНК достоверно снизилась ($p < 0,05$) в пулах 260 и 320 нм у больных ХРС с сохранением достигнутых результатов в течении месяца. Абсолютно идентичная динамика отмечена в отношении молекул средних молекул – их

достоверное снижение на фоне терапии составило 25% при длине волны 254 нм. В пуле 280 нм соответствующие цифры составили 15,4%. В исследовании также показано, что проведение сочетанной терапии с использованием сеансов ПА и УФОК у пациенток с ХРС не вызывает угнетения гуморального звена иммунитета, а напротив, обладает иммунокорригирующим влиянием на организм больных. Реализация подобного эффекта достигается за счет нескольких механизмов. Во-первых, путем механического удаления из кровеносного русла в процессе ПА антигенов, в том числе аутоантигенов, что разгружает специфические иммунные механизмы их элиминации, обеспечивая повышение надежности функционирования этих систем [46,57]. Во-вторых, за счет афереза значительного количества антител (в том числе и аутоантител) и ЦИК, которые, накапливаясь в избыточном количестве, усугубляют нарушения систем естественной детоксикации организма [20,37]. В-третьих, за счет действия ультрафиолетового излучения на внешний примембранный слой иммунокомпетентных клеток в результате чего модифицируется зависящий от свойств поверхности ответ на митогены, увеличивается выделение бактерицидных катионных белков, миелопероксидазы, интерлейкинов, иммуноглобулинов, повышается активность комплемента и возрастает фагоцитарная активность [15,17]. Кроме того, вероятно опосредованный путь ПА и УФОК на функцию иммунной системы через увеличение оксигенации крови и тканей, нормализацию обменных процессов и коррекцию гемодинамики [50,56]. Таким образом сочетанная терапия способствует коррекции иммунологических показателей за счет достоверного снижения содержания лейкоцитов, нормализации уровня иммуноглобулинов А, М, G, показателей *hs-CRP*, *SAA* и преальбумина ($p<0,05$); приводит к уменьшению проявлений хронического ДВС-синдрома, что обусловлено нормализацией плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Известно, что выраженный коагуло- и реокорригирующий эффект ПА основан на механической элиминации микробных эндо- и экзотоксинов, вазоактивных веществ, играющих роль в нарушении микроциркуляции и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, а также на выведении при ПА части плазменных факторов свертывания крови и, связанным с гемодилюцией, улучшением текучести крови [7,14,52,55]. Механизм действия УФОК несколько иной. Логично предположить, что действие

УФОК на процессы гемокоагуляции осуществляется через нейрогуморальные регуляторные механизмы вследствие повышения уровня естественных или появления новых биологически активных веществ. Возможно, что его моделирующее влияние осуществляется посредством нормализации функции калликреин-кининовой системы и активации комплемента, а также за счет мембранстабилизирующего и противовоспалительного влияния метода, приводящим к подавлению выброса активного тромбопластина [2,3,24,25,45]. Среди факторов, влияющих на коагуляционную и фибринолитическую активность крови при проведении ПА и УФОК, значимы также эксфузия и реинфузия аутокрови, взаимодействие освещенной крови с интактной и с ангиорецепторами. Таким образом, несмотря на то, что каждый из компонентов выбранной нами терапии в отдельности приводит к некоторому снижению коагуляционного потенциала крови, сложение эффектов их воздействия не вызывает каких-либо грубых отклонений со стороны гемостаза, а, напротив, оказывает выраженное коагулокорригирующее действие.

Исследования показали, что у женщин, страдающих ХРС, значительно повышена ангиогенная активность организма, причем менее выражен процесс активации у пациенток с высокими значениями белков острой фазы воспаления. Проведение терапии с использованием ПА в сочетании с УФОК способствует усилению ангиогенной активности. При этом стимулирующее влияние выражено в разной степени и зависит от исходного состояния пациенток, реализуясь как за счет повышения активаторов неоваскуляризации, так и за счет снижения ее ингибиторов [8,9]. ПА в сочетании с УФОК крови оказывают неспецифическое стимулирующее действие на ангиогенез, за счет достоверного увеличения уровня *сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)* на 28,4%, при одновременном достоверном снижении ангиопоэтина-2 на 14,6% по отношению к исходным данным ($p<0,05$). Развитие некоторого «терапевтического ангиогенеза», возникшего у пациенток с хроническим сальпингоофоритом под действием сочетанной терапии ПА и УФОК, направлено, очевидно, на улучшение кислородного режима и тканевого метаболизма в результате увеличения кровоснабжения тканей [54].

Также автором показано, что применение ПА в сочетании с УФОК у 97,9% женщин с ХРС

приводит к существенному улучшению баланса взаимодействия симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы и повышению функциональных резервов, способствуя оптимальному проявлению адаптивных реакций организма, то есть оказывает выраженное адаптогенное действие и может применяться в качестве эффективного лечебного воздействия в комплексной терапии, о чем свидетельствуют данные кардиоинтервалографии [4,42,43].

Изучение функционального состояния органов и систем у пациенток с ХРС и изменение показателей их состояния в динамике сочетанного использования ПА и УФОК позволяет говорить о положительном влиянии выбранной терапии на организм больной. В результате исследования выявлены противовоспалительный, детоксикационный, коагуло- и реокоррирующий, иммунокоррирующий, антигипоксический, адаптогенный эффекты ПА и УФОК, что не могло не найти клинического отражения. Так, после проведенного курса лечебного ПА в сочетании с УФОК, клиническое выздоровление наблюдалось у 75,1% больных. В остальных случаях отмечен неполный клинический эффект. Стадия ремиссии в среднем составляет $11,8 \pm 0,5$ месяцев, что в 2,5 раз длительнее по сравнению с исходными данными. Отмечено, что после проведенного лечения исчезновение болевого синдрома отметили 81,3% женщин. Анальгезирующий эффект примененного способа лечения возможно оценивать, как результат улучшения обменных процессов и трофики тканей в очаге воспаления, обуславливающий уменьшение сдавления и раздражения нервных окончаний в области малого таза о чем также свидетельствуют исследования ряда авторов, использующих другие немедикаментозные средства терапии больных

с ХРС. У всех обследованных больных в ходе исследования отмечено положительное влияние использованных лечебных факторов на психо-эмоциональное состояние больных. До 85,7% пациенток отметили улучшение общего состояния, сна, аппетита, исчезновение слабости, недомогания, уменьшение головных болей. Большинство пациенток (74,5%) отметили улучшение сексуальной функции и нормализацию отношений в семье. Нормализацию менструальной функции после проведенной терапии отметили 80% женщин с ХРС. За период наблюдения 35,9% женщин с ХРС, страдавших нарушением репродуктивной функции, самостоятельно забеременели. Эффективность программы ЭКО составила 44%.

Таким образом, сочетанное использование ПА с УФОК является достаточно эффективным средством лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки. Не умаляя вклада каждого из этих методов в лечебный эффект, тем не менее, есть основания утверждать, что их сочетанное применение позволяет соединить терапевтическое действие обоих составляющих. Благодаря одновременному воздействию на различные патогенетические звенья воспалительного процесса сочетанный метод позволяет добиться значительного улучшения лабораторных показателей, способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, увеличению сроков ремиссии и повышению частоты наступления беременности. Несмотря на то, что каждый из этих методов получил самостоятельное успешное применение в медицинской практике, сочетание их, является важным шагом в разработке способов экстракорпорального воздействия на кровь, используемых в практическом здравоохранении [26].

COMBINED APPLICATION OF PLASMAPHERESIS AND ULTRAVIOLET BLOOD IRRADIATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT SALPINGO-OOPHORITIS

T.A. FYODOROVA, E.V. STREL'NIKOVA

Federal State Budgetary Institution "Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, street Academician Oparin, 4, Moscow, 117198, Russia, e-mail: t_fyodorova@oparina4.ru, e_strelnikova@oparina4.ru

Abstract. Rationale: Treatment of chronic inflammatory pelvic diseases is one of the most urgent gynecological problems, and many of its aspects require further study at a new methodological level. One of the

non-pharmacological methods for the treatment and prevention of chronic recurrent inflammation of the uterine appendages is plasmapheresis, in particular, used in combination with ultraviolet blood irradiation.

Purpose of the study: studying the efficiency of combined application of the two methods in female patients suffering from chronic recurrent salpingo-oophoritis.

Materials and methods: The patients in the study group (102 women with chronic salpingo-oophoritis) received combination therapy which included plasmapheresis and ultraviolet blood irradiation procedures. The treatment course included three combined plasmapheresis and UBI sessions with intervals of 2-4 days, followed by 2 sessions of UBI with intervals of 1-2 days.

Conclusions: The combined application of the two methods is effective enough in treating chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. Due to the simultaneous influence on various pathogenic links of the inflammatory process, the combination method makes it possible to achieve a significant improvement in laboratory parameters, contributes to reducing clinical manifestations of disease, achieving longer remission phase and improving the pregnancy rate.

Keywords: plasmapheresis, ultraviolet blood irradiation, chronic recurrent salpingo-oophoritis.

The leading position in the pattern of gynecological diseases has always belonged to inflammatory diseases of the uterus and uterine appendages – 60-65% of all gynecological patients. Women suffering from genital inflammatory diseases are in the risk group for developing benign and malignant tumors; 40-43% of the patients have menstrual disorders; 60% – sexual dysfunctions. The frequency of ectopic pregnancy in this group of patients increases 6-10 times. In addition, inflammatory diseases are the most common cause of infertility, miscarriages, fetal illnesses and malformations [23,28,29,51]. Of particular importance are chronic inflammatory diseases of internal reproductive organs, which are characterized by a longer relapsing course. Treatment of such patients is always prolonged, requiring repeated hospitalization and application of the whole arsenal of modern medications, which entails development of allergic reactions and drug disease. However, despite the use of all the medications, it often turns out impossible to overcome the inflammation of the uterine appendages. The disease continues progressing, and the changes in the affected appendages become irreversible. Due to this, the treatment of chronic inflammatory pelvic diseases still remains one of the most urgent problems of gynecology, and many of its aspects require further study at a new methodological level [6,19,21]. Recent years have seen publication of works indicating the applicability of non-pharmacological methods of treatment and prevention, which, due to the non-specificity of their influence, impact links of pathological chain by means of activating the internal defenses of the body at the expense of its physiological reserves. That is especially true in the light of the evolving knowledge about the causes of disease chronicity,

where primary importance has shifted from pathogenic microorganisms to reduced resistance of the macroorganism [27,33,36,39,47,38].

One of such drug-free methods is plasmapheresis, which has proved to be an effective method of treating chronic inflammatory diseases of the internal reproductive organs, autoimmune and allergic diseases, viral and bacterial infections, and many other pathological conditions [12,13,32]. Its efficacy in treating chronic salpingo-oophoritis has been proved by authors of several works, and is due to its detoxifying, anti-inflammatory, rheo- and immune-corrective effects [10,22,28,31]. Application of *plasmapheresis* (PA) in combination with methods of quantum hemotherapy, in particular, with ultraviolet blood irradiation, is also of interest. The latter has proved to be an effective treatment for more than 200 diseases. Its mechanism of action is based on its bactericidal, rheo- and immune-corrective effects, stabilization of lipid peroxidation, improved oxygenation of blood and tissues, stimulation of reparative processes [11,16,49].

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology has conducted a study to evaluate the efficacy of combined application of PA and *ultraviolet blood irradiation* (UBI) in patients with *chronic recurrent salpingo-oophoritis* (CRS) [44]. We examined 102 women with CRS confirmed by clinical and laboratory data and laparoscopic examination. Selection criteria for this study group were as follows: inefficiency or intolerance of traditional therapy, with the inflammatory process recurring more than two times a year; presence of clinical and laboratory signs of intoxication; absence of contraindications against UBI and PA.

All the patients in the study group received

combination therapy of chronic salpingo-oophoritis involving procedures of plasmapheresis and ultraviolet blood irradiation.

The method of combined application of plasmapheresis and ultraviolet blood irradiation in women with chronic salpingo-oophoritis. The course of treatment for patients in the study group began on day 6-8 of the menstrual cycle, and included 3 combined PA and UBI sessions with intervals of 2-4 days, followed by 2 sessions of UBI with intervals of 1-2 days.

The PA procedure was carried out as follows: 15-20 minutes before blood exfusion, plasma exchange was initiated via cubital vein using crystalloid and colloid solutions in the ratio 1: 1.2 to the exfusion volume. Blood exfusion was performed into Gemakon-500 plastic containers with Glugicir anticoagulant-preservative. The volume of a single exfusion was 450-500 ml of blood. After thorough mixing, the blood was placed into a Beckman J6-MC (USA) refrigerated centrifuge to be centrifuged at 3800 rpm at 20°C for 6 minutes. The plasma separated from the cell mass was removed using a plasma extractor. The remaining blood cells were re-suspended in 150 ml of normal saline solution and re-infused into the patient. One session involved 1-2 blood draws depending on the patient's condition, weight, and tolerance of the procedure, thus the volume of blood exfusion amounted to 30-40% of circulating plasma volume (CPV). Heparinization of patients was performed at the rate of 50-100 units per kg of weight.

Calculations for determining the circulating plasma and blood volume and the amount of the removed plasma. We used a mathematical program for calculating the circulating blood volume, the circulating plasma volume, and the amount of the removed plasma, based on some anthropometric data of the patient and on some physiological constants. *Circulating blood volume* (CBV) was determined taking into account body weight, height, body habitus, using the Moore method.

$$CBV = M \times Kk,$$

where M – body weight, kg; Kk – amount of blood, ml per kilogram of body weight (depending on the woman's body type, ranges from 55 to 70 ml/kg).

Further, the *hematocrit* was calculated, which is three times the *hemoglobin* level (g %).

$$Gt = Gn \times 3$$

where Gt – hematocrit, %; Gn – hemoglobin, g %.

Then, the calculated values of CBV and hematocrit were used to determine the CPV:

$$CPV = CBV \times (100\% - Gt)$$

The calculated CPV index was used to calculate the planned percentage of plasma removed (P) by adding to this volume 5% for the anticoagulant solution additionally introduced into the inlet tubing line and for the most part removed with plasma, and to obtain the value of the planned amount of plasma removed (APR):

$$APR = CPV \times P \times (100\% + 5\%) = CPV \times P \times 1.05.$$

Methodological aspects of performing ultraviolet blood irradiation used in the course of UBI and PA combination therapy.

The re-suspended cell mass obtained during the latest reinfusion during the session of plasmapheresis was subjected to ultraviolet blood irradiation using Yulia apparatus (Russia). During the 4th and the 5th UBI procedures, whole blood was subjected to irradiation. The volume of irradiated blood (cell suspension) amounted to 3 ml/kg of the patient's body weight. For irradiating blood with UV rays, a disposable cuvette was embedded in the intravenous infusion system (7×3×0.5 cm); the cuvette was mounted in the irradiation apparatus window. The cuvette and the hose system were filled with normal saline, after which reinfusion of blood (cell suspension) was initiated. The clip on the infusion drip was used to adjust the rate of infusion to 10 ml/min. Blood irradiation was performed at the time of passage of blood through the cuvette using two quartz mercury lamps of DRB-8 type, 84% of the radiation of which belongs to the medium wave portion of the spectrum (320-400 nm), with the illumination on the surface of the cuvette amounting to not less than 4 mW/cm² from one lamp. At this rate, the dose of irradiation amounted to 600-800 J/m².

The study showed that women with CRS in 43.1% of cases have increased, in relation to the normative values, level of acute phase proteins (high-sensitivity C-reactive protein (*hs-CRB*) and serum amyloid A (*SAA*), which reflects the presence of active systemic inflammatory response in these patients [1, 5, 18]. Increased rates of acute phase proteins (*hs-CRB*, *SAA*) is accompanied in patients with CRS by specific clinical manifestations: exacerbations phases in these patients are 2.6 times more likely to be accompanied by increased body temperature, increased pathological discharge from the genital tract, severe pain syndrome; periods of remission are 4.9 times more often accompanied by neuro-vegetative symptoms (muscle and joint pains, headaches, insomnia) and 3.2 times more often by dyspareunia. Using UBI and PA as a therapy for patients with CRS led to a

significant reduction in *hs*-CRP and SAA directly after treatment ($0.58 \pm 0.52 \times 10^{-4}$ g/l and 2.2 ± 0.8 respectively), which initially was perceived as the effect of their elimination or photodenaturation; the same was shown in a number of works evaluating the effect of PA and UBI separately on the levels of acute phase proteins in various obstetric and gynecological conditions. Thus, L. N. Yurchenko et al. [48] studied the positive effect of PA on the systemic inflammatory response syndrome on the example of preeclampsia; V.N. Serov et al. [40,41] studied the same in various critical states in obstetric clinical practice.

The study of combined application of PA and UBI revealed that, regardless of how apparent the acute phase response is, the proposed treatment promotes a reduction of endogenous intoxication, which is evidenced by a decrease in the concentration of *acid-soluble fractions of nucleic acids* (ASFNA), *middle molecules* (SM), and malonaldehyde, as well as by an increase in endotoxin index by 40.3% as compared to the initial level ($p < 0.01$). The detoxifying effect as a result of application of only UBI or only PA has been pointed out in a number of works [34,35,58]. All those studies recognize that the basic detoxification mechanism of plasmapheresis is elimination of toxic substances as well as of excess vasoactive substances, immune complexes, microbial bodies and their decomposition products which suppress the sensitivity of natural detoxification systems. In this connection, ultraviolet blood irradiation has another point of application – exposure to high energy leads to a change in the nature of toxin-protein connection, as well as to destruction or alteration of the properties of the toxic substrate itself. In confirmation of that, the present study revealed a reduction of the analyzed tissue destruction markers. Thus, after the combined application of PA and UBI, the concentration of acid-soluble fractions of nucleic acids (ASFNA) significantly decreased ($p < 0.05$) in pools of 260 and 320 nm in patients with CRS, with the achieved results persisting for a month. Absolutely identical dynamics were observed with middle molecules – their statistically significant decrease during the therapy amounted to 25% at a wavelength of 254 nm. In a pool of 280 nm, the corresponding figure was 15.4%. The study also showed that combination therapy involving sessions of UBI and PA in patients with CRS does not lead to inhibition of humoral immunity, but, on the contrary, has immune-corrective influence on the patients' organisms. Such effect is achieved

due to several mechanisms. Firstly, it is achieved through mechanical removal of antigens, including autoantigens, from the bloodstream during PA, which relieves specific immune mechanisms of their elimination, thus increasing the efficiency of functioning of those systems [46,57]. Secondly, due to apheresis of a significant amount of antibodies (including autoantibodies) and CIC, which, accumulating in an excess amount, exacerbate the dysfunction of the natural organism detoxification systems [20,37]. Thirdly, due to the effect of ultraviolet radiation on the outer membrane of immune-competent cells, which results in modified response to mitogens depending on the properties of the surface, increased secretion of bactericidal cationic proteins, myeloperoxidase, interleukins, immunoglobulins, as well as in increased complement activity and increased phagocytic activity [15, 17]. Moreover, it is likely that PA and UBI have mediated effect on the function of the immune system by increasing the oxygenation of blood and tissues, normalizing metabolism and correcting hemodynamics [50,56]. Thus, combination therapy promotes correction of immunological parameters due to statistically significant decrease of white blood cells content, normalization of A, M, G immunoglobulins, indicators of *hs*-CRP, SAA and prealbumin ($p < 0.05$); reduces the manifestations of chronic DIC due to normalization of the plasma and platelet elements of hemostasis. It is known that the pronounced coagulo- and rheo-correcting effect of PA is due to mechanical elimination of microbial endo- and exotoxins and vasoactive substances contributing to disorders of microcirculation and intravascular platelet aggregation, as well as to the removal of part of blood coagulation factors during PA, and to the improvement of blood flow associated with hemodilution [7,14,52,55]. The mechanism of action of UBI is somewhat different. It is logical to assume that UBI affects coagulation processes through neurohumoral regulatory mechanisms due to increased levels of natural substances or appearance of new biologically active ones. It is possible that its modeling influence is due to normalization of the function of kallikrein-kinin system and activation of complement, as well as to the membrane-stabilizing and anti-inflammatory effect of the method, resulting in suppression of release of the active thromboplastin [2,3,24,25,45]. Among factors influencing blood coagulation and fibrinolytic activity during PA and UBI procedures, special significance should be attached to exfusion and reinfusion of autologous

blood, interaction of the irradiated blood with the intact blood and with angioreceptors. Thus, despite the fact that each of the components of the selected therapy individually results in certain reduction of the coagulation potential of blood, addition of their effects does not result in any gross deviations in hemostasis, but rather leads to a pronounced coagulo-correcting effect.

Studies have shown that women suffering from CRS have significantly enhanced angiogenic activity of the organism, with the activation process less pronounced in patients with high values of acute phase proteins. Application of PA in combination with UBI enhances angiogenic activity, with the stimulating effect expressed to various degrees and depending on the initial condition of the patients, being dependent both on increase in neovascularization activators and on reduction in its inhibitors [8,9]. PA in combination with UBI have a non-specific stimulating effect on angiogenesis, due to statistically significant increase in the level of *vascular endothelial growth factor* (VEGF) by 28.4%, with simultaneous reliable decrease of angiopoietin-2 level by 14.6% as compared to the initial data ($p < 0.05$). Development of a certain “therapeutic angiogenesis” in patients with chronic salpingo-oophoritis under the action of the PA and UBI combination therapy was apparently directed at improving oxygen regime and tissue metabolism by increasing the blood supply of tissues [54].

The author has also shown that application of PA in combination with UBI in 97.9% of women with CRS results in a significant improvement in the balance of interaction between sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system, and to an increase in functional reserves, thus contributing to optimal manifestation of adaptive reactions of the organism, i.e. it has a pronounced adaptogenic effect, and can be used as an effective therapeutic modality in combination therapy, as evidenced by data of cardiointervalography [4,42,43].

The study of functional condition of organs and systems in patients with CRS and of changes in the parameters of their condition in the dynamics of the combined use of PA and UBI makes it possible to speak about the positive impact of the selected therapy on a patient's body. The study revealed anti-inflammatory, detoxifying, coagulo- and rheo-correcting, immune-correcting, anti-hypoxic, and adaptogenic effects of PA and UBI,

which could not but be reflected in the clinical picture. Thus, after the course of therapeutic PA in combination with UBI, clinical improvement was observed in 75.1% of patients. Other cases showed partial clinical response. Remission phase lasted on average 11.8 ± 0.5 months, which is 2.5 times longer as compared with the initial data. It is significant that, after taking the treatment, 81.3% of women reported disappearance of pain syndrome. The analgesic effect of the applied method of treatment can be assessed as a result of improving metabolic processes and tissue trophism in the focus of inflammation, causing a decrease of compression and irritation of the nerve endings in the pelvic area, which has also been shown by a number of authors using other drug-free methods of treating patients with CRS. It was possible to observe a positive influence of the used medical factors on their psycho-emotional state of all the patients involved in the study. Up to 85.7% of the patients reported an improvement in their general condition, sleep, appetite, as well as disappearance of weakness and malaise, and abatement of headaches. Most patients (74.5%) reported an improvement in sexual function and normalization of relations in the family. Normalization of menstrual function after the therapy was reported by 80% of women with CRS. During the observation period, 35.9% of women with CRS suffering from disorders of the reproductive function conceived without medical help. The efficiency of the IVF program amounted to 44%.

Thus, the combined application of PA and UBI is sufficiently effective in treating chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. We don't mean to diminish the contribution of each of these methods in the curative effect; however, there is reason to believe that their combined use makes it possible to add up the therapeutic benefits of both the components. Due to the simultaneous influence on various pathogenic links of inflammatory process, the combination therapy allows to achieve significantly better laboratory parameters, reduced clinical manifestations of disease, shorter remission periods, and improved pregnancy rate. Despite the fact that each of these methods has already been successfully applied in medical practice, their combination is an important step in developing methods of extracorporeal influence on blood which are used in practical healthcare [26].

Литература

References

1. Альперин Д.В., Липшиц Р.У. Медиаторы воспаления // Архив патологии. 1966. № 4. С. 3–13.
2. Арбулиев К.М., Арбулиев М.Г., Магомедов М.Г., Гусейнов М.М., Азизов М.О., Гусниев Н.М. Эффективность УФО крови при остром пиелонефрите // Уральский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 151–156.
3. Бабулян А.К., Гюльханданян А.В., Гюльбаян Т.А., Гамбаров С.С. Влияние аутоотрансфузии облученной ультрафиолетом крови на структурно-функциональные характеристики лимфоцитов и эритроцитов. Сб. науч. тр. «Современные проблемы клинической и теоретической медицины». Ереван, 1998. С. 84–86.
4. Баевский Р.М., Кириллов О.И. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 190 с.
5. Белки острой фазы (А2-макроглобулин и IgG) в сыворотке крови при воспалительных опухолеподобных поражениях придатков матки и опухолях яичников / Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Зорина В.Н. [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2006. № 1. С. 71–74.
6. Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. М.: Медицина, 1978. 315 с.
7. Буранова Ф.Б., Федорова Т.А., Кирющенко П.А. Оценка показателей гемореологии у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения при применении плазмафереза // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 37–44.
8. Бурлев В.А. Роль ангиогенеза в женской репродуктивной системе. Матер. VII междун. форума «Мать и дитя»; М., 2005. С. 340–341.
9. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин: (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 1999. № 5. С. 6–13.
10. Ветров В.В. Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Вои-
1. Al'perin DV, Lipshits RU. Mediatory vospaleniya [Inflammatory mediators]. Arkhiv patologii. 1966;4:3-13. Russian.
2. Arbulyev KM, Arbulyev MG, Magomedov MG, Guseynov MM, Azizov MO, Gusniyev NM. Effektivnost' UFO krovi pri ostrom piyelonefrite [Efficiency of UVI of blood in treatment of acute pyelonephritis]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2016;1:151-6. Russian.
3. Babulyan AK, Gyl'khandanyan AV, Gyl'bayazyan TA, Gambarov SS. Vliyanie autotransfuzii obluchennoy ul'trafiioletom krovi na strukturno-funktsional'nyye kharakteristiki limfotsitov i eritrotsitov [Effect of autotransfusion of blood irradiated with ultraviolet light on the structural and functional characteristics of lymphocytes and erythrocytes]. Collection of scientific papers "Sovremennyye problemy klinicheskoy i teoreticheskoy meditsini". Yerevan; 1998. Russian.
4. Bayevskiy RM, Kirillov OI. Matematicheskiy analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse [Mathematical analysis of heart rate changes during stress]. Moscow: Nauka; 1984. Russian.
5. Bazhenova LG, Shramko SV, Zorina VN, et al. Belki ostroy fazy (A2-makroglobulin i IgG) v syvorotke krovi pri vospalitel'nykh opukholepodobnykh porazheniyakh pridatkov matki i opukholyakh yaichnikov [Acute phase proteins (A2-macroglobulin and IgG) in the blood serum in inflammatory tumor-like lesions of the uterus and ovarian tumors]. Meditsina v Kuzbasse. 2006;1:71-4. Russian.
6. Bodyazhina VI. Khronicheskiye nespetsificheskiye vospalitel'nyye zabolevaniya zhenskikh polovyykh organov [Chronic nonspecific pelvic inflammatory diseases]. Moscow: Meditsina; 1978. Russian.
7. Buranova FB, Fyodorova TA, Kiryushchenkov PA. Otsenka pokazateley gemoreologii u beremennykh s platsentarnoy nedostatochnost'yu posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya pri primenenii plazmafereza [Evaluation of hemorheology indicators in pregnant women with placental insufficiency after in vitro fertilization with the use of plasmapheresis]. Akusherstvo i ginekologiya. 2012;3:37-44. Russian.
8. Burlev VA. Rol' angiogeneza v zhenskoy reproduktivnoy sisteme [The role of angiogenesis in the female reproductive system]. Mater. VII mezhdun. foruma "Mat' i ditya". Moscow; 2005. Russian.
9. Burlev VA, Pavlovich SV. Angiogenez i angiogennyye faktory rosta v regulatsii reproduktivnoy sistemy u zhenshchin: (Obzor literatury) [Angiogenesis and angiogenic growth factors in the regulation of the female reproductive system (review)]. Problemy reproduktivnoy sistemy. 1999;5:6-13. Russian.
10. Vetrov VV, Ivanov DO, Sidorkevich SV, Voinov VA.

нов В.А. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии. Санкт-Петербург: Информнавигатор, 2014. 351 с.

11. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 40 с.

12. Гирш А.О., Долгих В.Т., Мороз М.М. Комбинированная детоксикация у больных с разлитым гнойным перитонитом, протекающим на фоне сахарного диабета // Эфферентная терапия. 2004. № 1. С. 13–16.

13. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В. Патогенетические механизмы эфферентной терапии (экстракорпоральной детоксикации) // Гематология и трансфузиология. 1993. №9. С. 42–46.

14. Данилов А.Ю., Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М., Алиева З.А. Влияние озонотерапии и плазмафереза на систему гемостаза у больных, перенесших миомэктомию // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. №1. С. 36–43.

15. Дуткевич И.Г., Головин Г.В., Самойлов, К.А., Попов Ю.В. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных. Л., 1986.

16. Кирковский В.В., Улащик В.С., Кременевский И.В. Клинические аспекты применения ультрафиолетового облучения крови // Здравоохранение. 1998, №1. С. 37–40.

17. Киселева Р.Е., Пиксин И.Н., Альба Н.В. Влияние ультрафиолетового облучения на форменные элементы крови «Современные аспекты хирургической эндокринологии : Материалы восьмого (десятого) Рос. симпоз. по хирург. Эндокринологии (Казань, 9-11 сентября 1999)». М., 1999. С. 170–176.

18. Козловская Л., Фомин В. Белки острой фазы // Врач. 2002. № 9. С. 29–30.

19. Колесниченко А. А. Воспалительные заболевания придатков матки: что нового? // Молодой ученый. 2016. № 22. С. 14–17.

Efferentnyye i krovesberegayushchiye tekhnologii v perinatologii [Efferent and blood saving technologies in perinatology]. Saint-Petersburg: Informnavigator; 2014. Russian.

11. Geynits AV, Moskvina SV. Novyye tekhnologii vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi: "VLOK+UFOK" i "VLOK-405" [New technologies of intravenous laser irradiation of blood, "ILBI+UBI" and "ILBI-405"]. Tver: OOO Izdatelstvo "Triada"; 2009. Russian.

12. Girsh AO, Dolgikh VT, Moroz MM. Kombinirovannaya detoksikatsiya u bol'nykh s razlitym gnoynym peritonitom, protekayushchim na fone sakharnogo diabeta [Combined detoxification in patients with diffuse purulent peritonitis occurring on the background of diabetes mellitus]. Efferentnaya terapiya. 2004;1:13-6. Russian.

13. Gurevich KYa, Kostyuchenko AL, Belotserkovskiy MV. Patogeneticheskiye mekhanizmy efferentnoy terapii (ekstrakorporal'noy detoksikatsii) [Pathogenic mechanisms of efferent therapy (extracorporeal detoxification)]. Hematology and transfusiology. 1993;9:42-6. Russian.

14. Danilov AYu, Fyodorova TA, Bakuridze EM, Aliyeva ZA. Vliyaniye ozonoterapii i plazmafereza na sistemu gemostaza u bol'nykh, perenessikh miomektomiyu [The influence of ozone therapy and plasmapheresis on the system of hemostasis in patients that have undergone myomectomy]. Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov. 2009;1:36-43. Russian.

15. Dutkevich IG, Golovin GV, Samoylov KA, Popov YuV. Mekhanizmy vliyaniya obluchennoy ul'trafiioletovymi luchami krovi na organizm cheloveka i zhivotnykh [Mechanisms of influence of blood irradiated with ultraviolet rays on human and animal organisms]. Leningrad; 1986. Russian.

16. Kirkovskiy VV, Ulashchik VS, Kremenevskiy IV. Klinicheskiye aspekty primeneniya ul'trafiioletovogo oblucheniya krovi [Clinical aspects of the application of ultraviolet blood irradiation]. Zdravookhraneniye. 1998;1:37-40. Russian.

17. Kiseleva RYe, Piksin IN, Al'ba NV. Vliyaniye ul'trafiioletovogo oblucheniya na formennyye elementy krovi [Effect of ultraviolet radiation on the blood corpuscles]. Sovremennyye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii: Materialy vos'mogo (desyatogo) Ros. simpoz. po khirurg. endokrinologii (Kazan', 9-11 sentyabrya 1999). Moscow; 1999. Russian.

18. Kozlovskaya L, Fomin V. Belki ostroy fazy [Acute phase proteins]. Vrach. 2002;9:29-30. Russian.

19. Kolesnichenko AA. Vospalitel'nyye zabolovaniya pridatkov matki: chto novogo? [Inflammatory diseases of the uterus: what's new?]. Molodoy uchenyy. 2016;22:14-7. Russian.

20. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. СПб.: Фолиант, 2000. 432 с.
20. Kostyuchenko AL. Efferentnaya terapiya [Efferent therapy]. Saint-Petersburg: Foliant; 2000. Russian.
21. Кузьмин В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин // Лечащий врач. 2002. № 1–2. С. 18–23.
21. Kuz'min VN. Vospalitel'nyye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshchin [Inflammatory diseases of the pelvic organs in women]. Lechashchiy vrach. 2002;1-2:18-23. Russian.
22. Кулаков В.И. Перспективы использования методов гемафереза и фотомодификации крови в акушерстве и гинекологии. Материалы семинара «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии (эфферентные и квантовые методы терапии)». Москва, 2002. С. 5.
22. Kulakov VI. Perspektivy ispol'zovaniya metodov gemafereza i fotomodifikatsii krovi v akusherstve i ginekologii. [Prospects of using methods of gemapheresis and blood photomodification in obstetrics and gynecology]. Materialy seminar "Novyye tekhnologii v akusherstve, ginekologii i perinatologii (efferentnyye i kvantovyye metody terapii)". Moscow; 2002. Russian.
23. Макаров О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 464 с.
23. Makarov OV, Alyoshkina VA Savchenko TN. Infektsii v akusherstve i ginekologii [Infections in obstetrics and gynecology]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Russian.
24. Метелкин Б.В. Пронина Т.С. Ультрафиолетовое облучение крови в лечении токсических энцефалопатий // Журнал Медиаль. 2013. № 4. С. 18–20.
24. Metelkin BV, Pronina TS. Ul'trafiyoletovoye oblu-cheniye krovi v lechenii toksicheskikh entsfalopatii [Ultraviolet irradiation of blood in the treatment of toxic encephalopathy]. Zhurnal Medial'. 2013;4:18-20. Russian.
25. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: витилиго. М.: НПЛЦ «Техника», 2003. 125 с.
25. Moskvina SV. Lazernaya terapiya v dermatologii: vitiligo [Laser therapy in dermatology: vitiligo]. Moscow: NPLTS "Tekhnika"; 2003. Russian.
26. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.
26. Moskvina SV. Osnovy lazernoy terapii. [Basics of laser therapy. Series "Effective laser medicine"]. Seriya "Effektivnaya lazernaya terapiya". Vol. 2. Moscow, Tver: Izdatel'stvo "Triada"; 2016. Russian.
27. Наумова Э.М., Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Паньшина М.В. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 8-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf> (дата обращения: 10.06.2016). DOI: 10.12737/20082.
27. Naumova EM, Khadartseva KA, Belyayeva YeA, Panshina MV. Kriterii sochetannogo primeneniya medikamentoznykh i ne medikamentoznykh metodov lecheniya v klinicheskoy praktike Tul'skoy i Surgutskoy nauchnykh shkol (obzor literatury) [Criteria of combined application of pharmacological and non-pharmacological treatments in the clinical practice of Tula and Surgut scientific schools (review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye [internet]. 2016 [cited 2016 Jun 10];2. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>. DOI: 10.12737/20082.
28. Немченко О. И. Влияние плазмафереза на состояние иммунной и нейроэндокринной систем у больных хроническим сальпингоофоритом с нарушением репродуктивной функции: Дис. ... канд. мед. наук, М. 1999. 198 с.
28. Nemchenko OI. Vliyaniye plazmafereza na sostoyaniye immunnoy i neyroendokrinnoy sistem u bol'nykh khronicheskim sal'pingooforitom s narusheniyem reproduktivnoy funktsii [Effect of plasmapheresis on the immune and neuroendocrine systems in patients with chronic salpingo-oophoritis with impaired reproductive function] [dissertation]. Moscow; 1999. Russian.
29. Нурадилова Д. М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015, №4. С. 21–26.
29. Nuradilova DM. Sovremennyy vzglyad na problemu vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury) [Modern view on the problem of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age (review)]. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo

30. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 224–226.

31. Очан А.С. Плазмаферез в подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к проведению программы экстракорпорального оплодотворения и переносу эмбрионов в полость матки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 128 с.

32. Перечень заболеваний, в стандарт оказания медицинской помощи при которых входит плазмаферез // Эфферентная и физико-химическая медицина. 2011. № 3. С. 70–76.

33. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита. Вестник Российского университета дружбы народов // Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 282–289.

34. Пиксин И.Н., Колоскова Т.В., Земкин А.С. Ауто-трансфузия ультрафиолетом фотомодифицированной крови в гинекологической практике. Медицина. Естественные и технические науки. Саранск, 1999. С. 143–144.

35. Постников А.А. Пути оптимизации и механизмы лечебной эффективности плазмафереза: Дис. ... док. мед. наук. М., 1993. 248 с.

36. Привалова М.А. Изменение местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 2. С. 55–56.

37. Рагимов А.А., Порешина С.А., Салимов Э.Л. Плазмаферез при системном воспалительном ответе. М.: Практическая медицина, 2006. 215 с.

38. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-17. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4764.pdf> (Дата обращения: 30.04.2014).

39. DOI: 10.12737/3859.

40. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Им-

meditsinskogo universiteta. 2015;4:21-6. Russian.

30. Ovcharuk EA. Khronicheskiy autoimmunnyy endometrit kak odna iz glavnykh prichin narusheniya reproduktivnoy funktsii (obzor literatury) [Chronic autoimmune endometritis as one of the main causes of reproductive disorders (review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;1:224-6. Russian.

31. Ochan AS. Plazmaferez v podgotovke zhenshchin s trubno-peritoneal'nyim besplodiyem k provedeniyu programmy ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i perenosu embrionov v polost' matki [Plasmapheresis in preparing women with tubal and peritoneal infertility to in vitro fertilization program and to transfer of embryos into the uterus] [dissertation]. Moscow; 2003. Russian.

32. Perechen' zabolevaniy, v standart okazaniya meditsinskoy pomoshchi pri kotorykh vkhodit plazmaferez [The list of diseases the standard of medical care for which includes plasmapheresis]. Efferentnaya i fiziko-khimicheskaya meditsina. 2011;3:70-6. Russian.

33. Petrov YuA. Rol' immunnykh narusheniy v geneze khronicheskogo endometrita [The role of immune disorders in the genesis of chronic endometritis]. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2011;6:282-9. Russian.

34. Paksin IN, Koloskova TV, Zemkin AS. Autotransfuziya ul'trafiioletom fotomodifitsirovannoy krovi v ginekologicheskoy praktike [Ultraviolet light autotransfusion of photo-modified blood in gynecological practice]. Meditsina. Yestestvennyye i tekhnicheskkiye nauki. Saransk; 1999. Russian.

35. Postnikov AA. Puti optimizatsii i mekhanizmy lechebnoy effektivnosti plazmafereza [Ways of optimization and mechanisms of therapeutic efficacy of plasmapheresis] [dissertation]. Moscow; 1993. Russian.

36. Privalova MA. Izmeneniye mestnogo immuniteta pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh zhenskikh polovykh organov [Change of local immunity in pelvic inflammatory diseases]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;2:55-6. Russian.

37. Ragimov AA, Poreschina SA, Salimov EL Plazmaferez pri sistemnom vospalitel'nom otvete [Plasmapheresis in systemic inflammatory response]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. Russian.

38. Ranneva LK Khadartseva KA. Primeneniye preparata "spiramitsin-vero" dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy zhenskikh polovykh organov [Use of the drug "spiramycin-vero" in treatment of pelvic inflammatory diseases]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye [internet]. 2014 [cited 2014 Apr 30]; 1. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4764.pdf>.

39. DOI: 10.12737 / 3859.

40. Serov VN, Tverdikova MA, Veresova AA. Immuno-

муномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Русский медицинский журнал. 2011. № 20. С. 1218–1222.

41. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бурухина А.Н. Значение эфферентных методов терапии критических состояний в акушерско-гинекологической клинике. Материалы V Российского форума «Мать и дитя», 2003. С.197–198

42. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бурухина А.Н. Синдром системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерской клинике. Материалы IV форума «Мать и дитя», 2002. С. 534–536.

43. Скрыбина В.В., Кузнецов В.И., Касатова Е.Ю. Компьютерная кардиоинтервалография в практике акушерского и гинекологического отделений. Вопросы клинической медицины: Сб. науч. трудов. Пермь, 1995. С. 195–196.

44. Сmealов А.С. Вариационная кардиоинтервалометрия - компонент нейрофизиологического мониторинга // Анестезиология и реаниматология. 2001. № 4. С. 8–11.

45. Стрельникова Е.В. Оптимизация лечения хронического рецидивирующего сальпингофорита с использованием современных технологий: Дис. на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 2007. 180 с.

46. Сулайманов С.Б., Чапыев М.Б., Тилеков Э.А., Аскеров А.А. Применение метода ультрафиолетового облучения крови в послеоперационном периоде после лапароскопии у женщин с экстракрупальной беременностью // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10(2). С. 253–255.

47. Федорова Т.А., Очан А.С. Применение плазмафереза в подготовке больных с бесплодием воспалительного генеза к программе экстракорпорального оплодотворения и переносу эмбриона // Эфферентная и физико-химическая медицина. 2011. № 1. С. 50–57.

48. Юрасов И. В., Пестрикова Т. Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики // Дальневосточный медицинский

modulatory v kompleksnoy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza [Immunomodulators in the complex treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2011;20:1218-22. Russian.

41. Serov VN, Pasman NM, Burukhina AN. Znachenie efferentnykh metodov terapii kriticheskikh sostoyaniy v akushersko-ginekologicheskoy klinike [The meaning of efferent therapies of critical states in obstetric-gynecological clinical practice]. Materialy V Rossiyskogo foruma "Mat' i ditya"; 2003. Russian.

42. Serov VN, Pasman NM, Burukhina AN. Sindrom sistemnoy vospalitel'noy reaktsii pri kriticheskikh sostoyaniyakh v akusherskoy klinike [Systemic inflammatory response syndrome in critical conditions in obstetric clinical practice]. Materialy IV foruma "Mat' i ditya"; 2002. Russian.

43. Scryabina VV, Kuznetsov VI, Kasatova YeYu. Komp'yuternaya kardiointervalografiya v praktike akusherskogo i ginekologicheskogo otdeleniy [Computer cardiointervalography in the practice of obstetrics and gynecology department]. Voprosy klinicheskoy meditsiny: Sb. nauch. trudov. Perm; 1995. Russian.

44. Smekalov AS. Variatsionnaya kardiointervalometriya - komponent neyrofiziologicheskogo monitoringa [Variation cardiointervalometry as a component of neurophysiological monitoring]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2001;4:8-11. Russian.

45. Strel'nikova YeV. Optimizatsiya lecheniya khronicheskogo retsidiviruyushchego sal'pingoforita s ispol'zovaniyem sovremennykh tekhnologiy [Optimization of treatment of chronic recurrent salpingo-oophoritis using modern technology] [dissertation]. Moscow; 2007. Russian.

46. Sulaymanov SB, Chapyyev MB, Tilekov EA, Askerov AA. Primeneniye metoda ul'trafiol'tovogo oblu'cheniya krovi v posleoperatsionnom periode posle laparoskopii u zhenshchin s ektopicheskoy beremennost'yu [Application of the method of ultraviolet blood irradiation in the postoperative period after laparoscopy in women with ectopic pregnancy]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;10(2):253-5. Russian.

47. Fedorova TA, Ochan AS. Primeneniye plazmafereza v podgotovke bol'nykh s besplodiyem vospalitel'nogo geneza k programme ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i perenosu embriona [The use of plasmapheresis in the preparation of patients with infertility of inflammatory genesis to in vitro fertilization and embryo transfer]. Efferentnaya i fiziko-khimicheskaya meditsina. 2011;1:50-7. Russian.

48. Yurasov IV, Pestrikova TYu. Vospalitel'nyye zabolevaniya organov malogo taza: sovremennyye aspekty taktiki [Inflammatory diseases of the pelvic organs:

журнал. 2013. № 1. С. 130–133.

49. Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Гесев Е.Ю., Медвинский И.Д., Серов В.Н., Царегородцева Н.А. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии. Екатеринбург, 2004.

50. Яковлева Н.В. Комплексное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки: Дис. ... канд. мед. наук. Ленинск-Кузнецкий, 1999. 202 с.

51. Goto H., Matsuo H., Nakane S. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes // *Ther Apher.* 2001. Vol. 5. P. 494–496.

52. Khadartseva K.A., Ovcharuk E.A., Losev A.V. Immunohistochemical tests at the chronic autoimmune endometritis // *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2014. № 2. P. 120.

53. Nenov V.D., Marinov P., Sabeva J., Nenov D.S. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology // *Nephrol Dial Transplant.* 2003. Vol. 18. Suppl 5:56–58.

54. Pethig K., Heublein B., Kutschka I., Haverich A. High-sensitive C-reactive protein is associated with progressive luminal obstruction // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 233–236.

55. Risau V. Mechanisms of angiogenesis // *Nature.* 1997. P. 671–674.

56. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N., Balogun R.A., Connelly-Smith L., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis // *Journal of Clinical Apheresis.* 2016. Vol. 31. P. 149–162.

57. Shariatmadar S., Nassiri M., Vincek V. Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Am J Hematol.* 2005. Vol. 79. P. 83–88.

58. Winters Jeffrey L. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines // *Hematology.* 2012. Vol. 1. P. 7–12.

59. Youngblood S.C., Deng Y., Chen A., Collard Cd. Perioperative therapeutic plasmapheresis // *Anesthesiology.* 2013. Vol. 118(3). P. 722–728.

modern aspects of tactics]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2013;1:130–3. Russian.

49. Yurchenko LN, Chereshev VA, Gesev YeYu, Medvinskiy ID, Serov VN, Tsaregorodtseva NA. Sistemnoye vospaleniye i sistema gemostaza v akusherskoy patologii [Systemic inflammation and hemostasis system in obstetric pathology]. Ekaterinburg; 2004. Russian.

50. Yakovleva NV. Kompleksnoye primeneniye metodov ekstrakorporal'noy gemokorreksii v lechenii khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki [Combined application of extracorporeal blood correction methods in the treatment of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages] [dissertation]. Leninsk-Kuznetsky; 1999. Russian.

51. Goto H, Matsuo H, Nakane S. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher.* 2001;5:494–6.

52. Khadartseva KA, Ovcharuk EA, Losev AV. Immunohistochemical tests at the chronic autoimmune endometritis. *International journal of Applied and Fundamental Research.* 2014;2:120.

53. Nenov VD, Marinov P., Sabeva J., Nenov DS Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18; Suppl. 5:56–8.

54. Pethig K, Heublein B, Kutschka I, Haverich A. High-sensitive C-reactive protein is associated with progressive luminal obstruction. *Circulation.* 2000;102:233–6.

55. Risau V. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997:671–4.

56. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis.* 2016;31:149–62.

57. Shariatmadar S, Nassiri M, Vincek V. Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2005;79:83–8.

58. Winters Jeffrey L. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology.* 2012;1:7–12.

59. Youngblood SC, Deng Y, Chen A, Collard Cd. Perioperative therapeutic plasmapheresis. *Anesthesiology.* 2013;118(3):722–8.

УДК: 616.71-007.234

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15962

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ АДИПОКИНОВ
В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА
(научный обзор литературы)**

А.С. СМЫКАЛОВА

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

Аннотация. Проведен анализ данных литературы о роли адипокинов в изменениях метаболизма костной ткани. Отмечено, что эти биологически активные вещества, секретируемые жировой тканью, играют важнейшую роль в регуляции жизнедеятельности костной ткани. Приведены сведения о том, что концентрация провоспалительного адипокина лептина прямо коррелирует с минеральной плотностью костной ткани. Установлено, что высокие уровни противовоспалительного адипокина адипонектина обратно коррелирует с костной плотностью и ассоциируются с повышением риска остеопоротических переломов.

Отмечено, что в последние десятилетия было описано большое количество других адипокинов, каждый из которых обладает широким спектром эффектов – резистин, висфатин, липокалин-2, васпин, хемерин, апелин, грелин. Большинство этих биологически активных веществ влияют на развитие и метаболизм костной ткани, однако их клиническая значимость изучена не до конца. Рассмотрены возможности использования концентраций адипокинов в плазме крови в качестве средства мониторинга эффективности лечения и определения риска переломов, также имеются сообщения о том, что концентрации адипокинов не только коррелируют с минеральной плотностью костной ткани, но и могут быть использованы для определения прогноза и эффективности лечения при остеопорозе.

Ключевые слова: остеопороз, адипокины, костный метаболизм, лептин, висфатин, адипонектин.

Остеопороз представляет собой системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костей, приводящее к повышенному риску переломов [7,9,10]. В Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн. человек (10% населения страны), еще у 20 млн. диагностирована остеопения. В группу потенциально высокого риска остеопоротических переломов в РФ входит 24% (34 млн.) жителей. Ежегодная частота переломов бедренной кости составляет 105,9 на 100 000 населения, переломы дистального отдела предплечья случаются у 426,2 человек на 100 000 населения [11]. Согласно эпидемиологическим данным, потеря 10% минеральной плотности костной ткани в телах позвонков приводит к увеличению риска их перелома в 2 раза, а такое же снижение минеральной плотности в бедренной кости приводит к увеличению риска перелома дистального отдела бедренной кости в 2,5 раза [3,7,8].

После наступления менопаузы наблюдается значительное усиление процессов ремоделирования костной ткани. При этом активность резорбции возрастает на 90%, в то время как формирование костной ткани усиливается лишь на 45%, что в конечном итоге ведет к по-

тере костной ткани с каждым циклом ремоделирования. Вышеперечисленным процессам способствует увеличение количества костных ремоделирующих единиц, увеличение длительности периода резорбции и соответствующее сокращение длительности периода формирования [1,4,13,36,49].

Обусловленная возрастом потеря костной ткани характерна не только для женщин, но и для мужчин. Последнее обстоятельство объясняет, почему у мужчин риск переломов увеличивается в среднем на 10 лет позже, чем у женщин. Кроме того, преимущественная утрата трабекулярного костного вещества на первом этапе является причиной ранних переломов позвонков, поскольку их тела преимущественно состоят из трабекулярного вещества (80%), в то время как основу трубчатых костей составляет кортикальное вещество [6,24].

Таким образом, согласно современным представлениям, патогенез постменопаузального остеопороза обусловлен не только действием дефицита эстрогенов на остеобласты и остеокласты. В развитии данного заболевания также задействованы клетки иммунной системы, которые поддерживают хроническую воспалительную реакцию, что в сочетании с окис-

лительным стрессом и возрастными изменениями иммунной системы приводит к снижению плотности костной ткани [5].

В работах последних десятилетий показано, что клетки жировой ткани – адипоциты – обладают эндокринной активностью и секретируют ряд биологически активных веществ, которые называются адипокинами [15,31,59].

Современные клинические и экспериментальные данные указывают на связь ожирения и других метаболических заболеваний (метаболического синдрома, неалкогольного жирового гепатоза печени и сахарного диабета) с заболеваниями костной ткани и риском переломов. Согласно эпидемиологическим данным, ИМТ напрямую коррелирует с массой костной ткани, и наиболее вероятной причиной такой связи является высокая весовая нагрузка на скелет. В то же время при ожирении наблюдается повышение сывороточного уровня лептина и снижение уровня адипонектина [17]. Висцеральная жировая ткань в больших количествах содержит активированные макрофаги, которые являются источником цитокинов. У пациентов с центральным ожирением, которое характеризуется увеличением висцеральной жировой массы, наблюдаются повышенные уровни С-реактивного белка, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Последние три цитокина способствуют резорбции костной ткани и повышают хрупкость костей [2,21].

Показано, что адипокины участвуют во взаимодействии между жировой тканью, воспалительными процессами и иммунной системой. Для адипокинов характерно эндокринное, паракринное, аутокринное и юстакринное действие на ряд физиологических и патофизиологических процессов. Таким образом действие этих биологически активных веществ регулирует прием пищи, чувствительность к инсулину, функцию иммунной системы и выраженность воспалительных реакций [56].

Жировая ткань и секретируемые ею факторы играют роль в развитии и прогрессировании остеопороза [46]. На потенциальную роль адипокинов в метаболизме костной ткани указывают данные ряда исследований, в которых была продемонстрирована прямая корреляция между минеральной плотностью костной ткани и жировой массой [17,31,37].

Одним из наиболее изученных адипокинов является *лептин* – белок массой 16 килодальтон (кДа), впервые описанный в 1994 г. [59]. *Лептин*

является наиболее изученным представителем класса адипокинов. Помимо белой жировой ткани, в определенных условиях в роли источников небольших количеств лептина могут выступать кишечник, плацента, молочные железы, эпителий желудка, скелетная мускулатура и головной мозг, а также суставы и костная ткань [32,33].

Выделяют 6 изоформ рецепторов *лептина*, которых объединяет одинаковый внеклеточный домен, отличия заключаются в протяженности цитоплазматического домена. Существует длинная изоформа рецептора (*OB-Rb*), четыре коротких изоформы (*OB-Ra*, *OB-Rc*, *OB-Rd*, *OB-Rf*), и растворимая изоформа (*OB-Re*), однако только *OB-Rb* благодаря наличию полноценного внутриклеточного домена способен к передаче сигнала к ядру клетки. Лептин секретируется в активном, несвязанном виде, и в неактивном виде, связанном с белками плазмы и растворимой изоформой рецептора лептина [50].

В физиологических условиях концентрация лептина в плазме крови, а также уровни мРНК *лептина* и белков в жировой ткани положительно коррелируют с количеством жировой ткани и величиной ИМТ [20]. Этот гормон оказывает влияние на головной мозг, подавляя аппетит, стимулирует выработку анорексигенных факторов и снижает секрецию орексигенных нейропептидов. Концентрация *лептина* в плазме, скорректированная с учетом ИМТ, также зависит от пола – у женщин она в среднем выше, чем у мужчин, что, по мнению некоторых специалистов, может обуславливать половые различия в заболеваемости остеоартрозом [39].

Согласно результатам исследований *in vivo*, *лептин* негативно влияет на минеральную плотность костей, увеличивая симпатическую стимуляцию костной ткани за счет подавления серотонинэргической системы в стволе головного мозга. Лептин, выделяемый жировой тканью, свободно проходит через гематоэнцефалический барьер и стимулирует рецепторы, предотвращая синтез серотонина, который в норме выделяется в вентромедиальном ядре гипоталамуса и подавляет активность симпатической стимуляции костной ткани [51]. В результате симпатическая нервная система подавляет активность остеобластов за счет стимуляции β -адренергических рецепторов. Кроме того, за счет повышения экспрессии *RANKL* *лептин* усиливает процессы резорбции костной ткани [25].

Установлено, что *лептин* стимулирует экспрессию остеопротегерина, который выступает в роли рецептора-ловушки для *RANK* на поверхности остеокластов. Остеопротегерин препятствует связыванию растворимого *RANKL* с *RANK*, предотвращая активацию остеокластов и защищая костную ткань от излишней резорбции [45].

При изучении влияния *лептина* на костную ткань необходимо учитывать такое явление, как резистентность к *лептину*. Под этим термином подразумевается неспособность *лептина* (экзогенного или эндогенного) влиять на снижение потребления пищи и массу тела. В частности, у большинства пациентов с ожирением наблюдаются высокие концентрации *лептина* в плазме крови, однако физиологический эффект этого *адипокина* практически не проявляется [42].

Продemonстрировано, что сывороточный уровень *лептина* может выступать в роли индикатора риска остеопороза у пациентов, страдающих алиментарным ожирением, при этом наблюдается обратная корреляция между сывороточным уровнем *лептина* и плотностью трабекулярной кости [53]. В то же время концентрация *лептина* прямо коррелирует с площадью поперечного сечения кортикального слоя костей, что указывает на вероятные различия физиологических эффектов *лептина* в кортикальной и трабекулярной костной ткани [25,44].

В исследовании *Fisher A. et al.* (2012) было показано, что у престарелых пациентов с переломами бедренной кости сывороточный уровень *лептина* прямо коррелирует с уровнем остеокальцина, специфического для остеобластов биохимического маркера формирования костной ткани [28].

Согласно результатам, опубликованным *Campos R.M. et al.* (2013), соотношение концентраций *лептина* и *адипонектина* является негативным предиктором минеральной плотности костной ткани и содержания минералов костной ткани. У женщин, страдающих ожирением, соотношение сывороточных уровней этих *адипокинов* обратно коррелирует с содержанием минералов в костной ткани [16].

В исследовании *Tariq S. et al.* (2017) были включены 98 женщин с постменопаузальным остеопорозом и 94 здоровые женщины, которые выступили в роли контрольной группы. Было показано, что концентрация *лептина* в плазме крови была значительно выше у жен-

щин с постменопаузальным остеопорозом ($21,64 \pm 9,80$ и $18,56 \pm 8,65$ нг/мл в контрольной группе, $p=0.02$), костная плотность в контрольной группе значительно выше, чем в группе женщин с остеопорозом (T -балл $-0,70 \pm 0,19$ в контрольной группе, $-3,17 \pm 0,59$ в основной группе). Определены корреляции между концентрацией *лептина* и массой тела, ИМТ, охватом бедра и запястья. В то же время согласно результатам многофакторного линейного регрессионного анализа масса тела и ИМТ являются независимыми предикторами плотности костной ткани у женщин в обеих группах, однако концентрация *лептина* после коррекции по массе тела не коррелировала с минеральной плотностью костной ткани [53].

В исследовании *Sabour H. et al.* (2015) обследовано 104 больных, страдающих остеопорозом различной степени тяжести. Авторы отметили прямую корреляцию между сывороточным уровнем *лептина*, минеральной плотностью шейки и межвертельной зоны бедренной кости, однако данная корреляция наблюдалась только у женщин, тогда как у мужчин уровень *лептина* не коррелировал с плотностью бедренной кости даже после коррекции с учетом ИМТ и возраста. Также не удалось выявить связь между концентрацией *лептина* и минеральной плотностью поясничного отдела позвоночника [47].

Адипонектин представляет собой белок, состоящий из 244 аминокислотных остатков и гомологичный по структуре коллагену VIII и X типа и фактору комплемента *C1q*. *Адипонектин* преимущественно синтезируется в жировой ткани и определяется в больших концентрациях в плазме крови. Сывороточный уровень *адипонектина* значительно снижен у пациентов с морбидным ожирением, и увеличивается по мере снижения массы тела или на фоне применения тиазолидиндионов (агонисты *PPAR*), которые увеличивают чувствительность к инсулину. *Адипонектин* снижает резистентность к инсулину, стимулирует захват глюкозы клетками, активизирует процессы окисления жирных кислот и подавляет глюконеогенез в печени и других тканях [35].

В ряде исследований продemonстрировано, что *адипонектин* играет важную роль в регуляции жизнедеятельности костной ткани, поскольку рецепторы к нему экспрессируются остеобластами [43]. Показано, что *адипонектин*, действуя аутокринно и паракринно, стимулирует пролиферацию и минерализацию культивированных че-

ловеческих остеобластов за счет активации *MAPK*-сигнального пути. Кроме того, адипонектин усиливает экспрессию костного морфогенетического белка, который, в свою очередь, является ключевым фактором дифференцировки остеобластов и стимулирует формирование костной ткани в культуре остеобластов [35].

Адипонектин способен подавлять дифференцировку макрофагов костного мозга и *CD14*-положительных мононуклеарных клеток, препятствуя их превращению в остеокласты [43]. В то же время данный адипокин опосредованно активирует остеокласты, усиливая экспрессию *RANKL*, и подавляет синтез остеопротегерина остеобластами [38].

Роль адипонектина как регулятора метаболизма костной ткани подтверждена в клинических исследованиях. В ряде исследований была выявлена отрицательная корреляция между сывороточным уровнем адипонектина и общей минеральной плотностью костной ткани. Так, *Cervellati C. et al.* (2016) было продемонстрировано наличие ассоциации между концентрациями лептина и адипонектина и минеральной плотностью костной ткани. В частности, концентрация лептина прямо коррелировала с минеральной плотностью позвоночника ($r=0,22$, $P<0,05$), шейки бедра ($r=0,23$, $P<0,05$), вертела бедренной кости ($r=0,20$, $P<0,05$) и общей плотностью бедренной кости ($r=0,27$, $P<0,01$), концентрация адипонектина обратно коррелировала с минеральной плотностью вертела бедренной кости ($r=-0,21$, $P<0,05$), однако после коррекции с учетом жировой массы тела статистически значимые корреляции не наблюдались [18].

Висфатин представляет собой крупный белок, состоящий из 471 аминокислотного остатка, его молекулярная масса составляет 52 кДа. Этот адипокин впервые был обнаружен в печени, костном мозге и скелетной мышечной ткани, и в больших количествах секретируется висцеральной жировой тканью [29]. Показано, что сывороточный уровень висфатина повышен у пациентов, страдающих ожирением. Помимо жировой ткани данный фактор секретируется гранулоцитами и моноцитами. К секреции висфатина также способны макрофаги. Предполагается, что висфатин обладает инсулиномиметическими свойствами, однако окончательная роль этого адипокина в метаболизме глюкозы пока не установлена [29]. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что сывороточный уровень

висфатина повышается при сепсисе и обширной травме, и синтез данного адипокина находится под контролем глюкокортикоидных гормонов, ФНО, ИЛ-6 и гормона роста. Показано, что висфатин обладает хемоаттрактантными свойствами, а также стимулирует секрецию ИЛ-1 бета, ФНО, и ИЛ-6 лимфоцитами [40].

Установлено, что висфатин стимулирует пролиферацию остеобластов, захват глюкозы этими клетками и синтез коллагена I-го типа. Нокдаун гена висфатина сопровождается снижением пролиферации остеокластов [57].

Взаимосвязь уровня висфатина и минеральной плотности костной ткани изучалась в клинических исследованиях, однако однозначно определить характер данной взаимосвязи на данный момент не удалось [44]. В другом исследовании была продемонстрирована сильная положительная корреляция между концентрацией висфатина и минеральной плотностью костей [31].

Известно, что старческий остеопороз характеризуется прогрессивным снижением костной массы и увеличением объема внутрикостной жировой ткани. Было продемонстрировано, что висфатин стимулирует остеогенную и адипогенную дифференцировку МСК, и таким образом может участвовать в патогенезе старческого остеопороза. Кроме того, висфатин подавляет остеокластогенез. Таким образом, висфатин потенцирует воспалительные реакции, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов, и может участвовать в патогенезе остеопороза, однако клиническая значимость этого адипокина пока не установлена.

Резистин представляет собой относительно небольшой белок, состоящий из 108 аминокислотных остатков. Данный адипокин является первым описанным представителем семейства резистин-подобных молекул [30]. Резистин является полифункциональным белком, и участвует в регуляции многих физиологических процессов. Предполагается, что данный фактор оказывает паракринное и эндокринное действие. Согласно данным исследования *Tarkowski A. et al.* (2010) резистин может связываться с *Toll-like* рецепторами 4 (*TLR4*), активация которых запускает секрецию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками [54].

Резистин также экспрессируется остеобластами и остеокластами. Процесс дифференцировки остеокластов сопровождается повышением секреции данного адипокина. Рекомби-

нантный резистин *in vitro* стимулирует дифференцировку остеокластов и пролиферацию остеобластов. Таким образом *резистин* увеличивает интенсивность ремоделирования костной ткани как за счет активации остеобластов, так и за счет усиления резорбции костного матрикса остеокластами. Выявлена прямая корреляция между концентрацией *резистина* и риском перелома шейки бедра [27].

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют, что *резистин*, как и висфатин, обладает провоспалительными свойствами, и его концентрация обратно коррелирует с минеральной плотностью костной ткани. Концентрация этого адипокина может быть использована для оценки эффекта терапии, однако подтверждения этой возможности необходимы дальнейшие исследования.

В литературе все чаще встречаются данные о других адипокинах и их роли в регуляции метаболизма костной ткани. Несмотря на то, что в настоящее время клиническая значимость этих факторов остается под вопросом, многие из них в будущем могут найти применение в качестве маркеров активности заболевания. Так, показано, что липокалин-2 экспрессируется миелоцитами и входит в состав нейтрофил-специфических гранул. Экспрессия этого фактора наблюдается в хондроцитах, но основным источником данного фактора считается белая жировая ткань [19].

Costa D. et al. (2013) показали, что *липокалин-2* регулирует микроокружение костного мозга, усиливая экспрессию стромального клеточного фактора – хемокина, необходимого для рекрутмента гематopoэтических клеток-предшественников и играющего важную роль в регенерации тканей и поддержании микроокружения в костном мозге. Было продемонстрировано, что дифференцировка остеобластов сопровождается повышением экспрессии *липокалина-2*, а у трансгенных мышей с повышенной экспрессией данного адипокина наблюдаются характерные изменения в микроархитектонике костной ткани. В частности, авторы отметили снижение массы и объема трабекулярной костной ткани, изменения со стороны ростовых пластинок, снижение интенсивности формирования костной ткани и усиление резорбции минерализованного матрикса. В заключении исследователи делают вывод о том, что *липокалин-2* является перспективным маркером активности остеопороза [22].

Хемерин, продукт *тазаротен-индуцированного гена 2*, представляет собой адипокин, обладающий свойствами хемоаттрактанта [55]. Хемерин и его рецепторы экспрессируются преимущественно в белой жировой ткани, однако рецепторы также встречаются на поверхности дендритных клеток и макрофагов. Данный адипокин в значительных количествах экспрессируется преостеобластами [41].

В исследование *Engin-Ustun Y. et al.* (2016) были включены 88 женщин в постменопаузе с *T*-критерием ≤ -2.5 (основная группа), еще 88 женщин в постменопаузе с *T*-критерием > -1 составили контрольную группу. Определен характер связи между сывороточной концентрацией хемерина и минеральной плотностью костной ткани. Авторы продемонстрировали, что в среднем концентрация хемерина в основной группе была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($240,1 \pm 46,1$ и $261,5 \pm 50,8$ нг/мл соответственно) [26].

Апелин – это пептид, который, согласно последним данным, является лигандомorfанного связанного с *G*-белком рецептора *APJ*. Существует ряд активных форм данного фактора с разной молекулярной массой, некоторые из них определяются в жировой ткани и синтезируются адипоцитами [55]. Этот адипокин участвует в регуляции метаболизма костной ткани. В исследовании *Zhang H. et al.* (2010) было продемонстрировано, что апелин не является независимым предиктором минеральной плотности костной ткани, однако по данным другого исследования, этот адипокин стимулирует формирование костей во внутриутробном и неонатальном периодах развития [58].

Васпин – представитель класса серпинов (ингибиторы сериновых протеаз), который секретируется висцеральной жировой тканью. В культуре клеток линии *RAW264.7* показано, что данный фактор подавляет *RANKL*-индуцированный остеокластогенез. Кроме того, *васпин* блокирует апоптоз человеческих остеобластов в условиях сывороточной депривации [34].

Рассматривая возможности использования концентраций адипокинов в плазме в качестве средства мониторинга эффективности лечения и определения риска переломов, следует отметить наличие сообщений о том, что концентрации адипокинов не только коррелируют с минеральной плотностью костной ткани, но и

могут быть использованы для определения прогноза и эффективности лечения при остеопорозе. Так, в исследовании *Barbour K.E. et al.* (2011) было показано, что риск развития переломов напрямую коррелирует с концентрацией адипонектина независимо от ИМТ, наличия сахарного диабета и минеральной плотности костной ткани. Взаимосвязь между сывороточным уровнем лептина и риском переломов в данном исследовании продемонстрировать не удалось [12].

В мета-анализ *Biver E. et al.* (2011) были включены 59 исследований. Авторами было продемонстрировано, что риск переломов обратно коррелирует с концентрацией лептина, а повышенный уровень адипонектина ассоциируется с высоким риском переломов позвоночника [14].

Целью работы *Sebastian-Ochoa A. et al.* (2012) было изучение динамики концентрации адипокина, лептина и грелина на фоне терапии ралоксифеном или аледронатом. Исследования длилось 1 год. В группе пациентов, получавших аледронат, средние концентрации лептина и адипонектина за год практически не изменились, однако в группе пациентов, получавших ралоксифен, отмечено значительное увеличение концентрации лептина, концентрация адипонектина осталась на том же уровне, что и до начала терапии [48].

В исследование *DiCarlo C. et al.* (2007) были включены 99 пациенток. Группа А состояла из 77 женщин в постменопаузе, никогда не получавших заместительную гормональную терапию, в группу В были включены 22 женщины, получавшие заместительную гормональную терапию. Целью исследования было изучение динамики сывороточных уровней различных факторов костного метаболизма на фоне терапии остеопороза. В группе В средние значения Т-критерия были выше, чем в группе А. Концентрации *RANKL*, остеопротегерина и остеокальцина значимо не отличались, однако уровень лептина у пациентов группы В был значительно ниже, чем у пациентов группы А [23].

Tariq S. et al. (2015) обследовали 42 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, 36 здоровых женщин составили контрольную группу. Концентрации лептина в плазме крови оценивались до начала исследования и через 6 месяцев после начала терапии ибадронатом. Через 6 месяцев авторы отметили значительное снижение концентрации лептина в плазме крови пациенток ($19,48 \pm 1,60$ нг/мл до начала лечения и $14,09 \pm 0,85$ нг/мл после начала лечения) [52].

Заключение. Анализ данных литературы свидетельствует, что важнейшую роль в регуляции жизнедеятельности костной ткани играют адипокины – биологически активные вещества, секретируемые жировой тканью. Продemonстрировано, что концентрация провоспалительного адипокина *лептина* прямо коррелирует с минеральной плотностью костной ткани. Концентрация адипонектина, противовоспалительного адипокина обратно коррелирует с костной плотностью и, согласно результатам клинических исследований, высокие концентрации этого адипокина ассоциируются с повышением риска остеопоротических переломов.

Резистин, относящийся к группе провоспалительных цитокинов, также участвует в регуляции процессов дифференцировки и жизнедеятельности костной ткани. Показано, что высокие концентрации *резистина* ассоциированы со снижением минеральной плотности костной ткани.

В последние десятилетия было описано большое количество других адипокинов, каждый из которых обладает широким спектром эффектов. Многие из этих биологически активных веществ влияют на костную ткань, ее развитие и метаболизм, однако их клиническая значимость изучена не до конца. Таким образом, адипокины являются перспективным объектом изучения не только в аспекте патогенеза остеопороза, но и в контексте оценки тяжести заболевания, его прогрессирования и эффективности лечения.

MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF ADIPOKINES IN REGULATION OF BONE METABOLISM
(literature review)

A.S. SMYKALOVA

*A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
street Delegatskaya, 20, building 1, Moscow, 127473, Russia*

Abstract. The author has carried out a review of literature data on the role of adipokines in bone tissue metabolism changes. It is noted that these biologically active substances, secreted by adipose tissue, play an important role in the regulation of osseous tissue functioning. It is reported that the concentration of the pro-inflammatory adipokine leptin directly correlates with bone mineral density. It has been established that high levels of the anti-inflammatory adipokine adiponectin inversely correlate with bone density, and are associated with an increased risk of osteoporotic fractures.

It is noted that in recent decades a large number of other adipokines have been described, each of which has a wide spectrum of effects – resistin, visfatin, lipocalin-2, vaspin, chemerin, apelin, ghrelin. Most of these biologically active substances affect the development and metabolism of bone tissue, but their clinical significance is not fully understood. The possibility of using adipokine concentrations in blood plasma as a means of monitoring the effectiveness of treatment and determining the risk of fractures has also been reported, and there are reports that the concentrations of adipokines not only correlate with bone mineral density, but can also be used to determine the prognosis and effectiveness of treatment for osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, adipokines, bone metabolism, leptin, visfatin, adiponectin.

Osteoporosis is a systemic disease characterized by a decrease in bone mass and a violation of bone microarchitectonics, resulting in increased risk of fractures [7,9,10]. In the Russian Federation, osteoporosis affects 14 million people (10% of the country's population), another 20 million have osteopenia. 24% (34 million) of the population of the Russian Federation are in the group of potential risk of osteoporotic fractures. The annual incidence of femoral fractures is 105.9 cases per 100,000 population, fractures of the distal forearm occur in 426.2 people per 100,000 population [11]. According to epidemiological data, a 10% decrease in bone mineral density in vertebral bodies leads to an increase in the risk of their fracture by a factor of 2, and the same decrease in bone mineral density in the femur leads to an increase in the risk of fracture of the distal femur by a factor of 2.5 [3,7,8].

The onset of menopause is followed by a significant intensification of the processes of bone tissue remodeling. At the same time, resorption activity increases by 90%, while bone formation is intensified only by 45%, which ultimately leads to loss of bone tissue with each remodeling cycle. The above processes are facilitated by an increase in the number of bone remodeling units, an increase in the duration of the resorption period, and a corresponding reduction in the length of the formation period [1,4,13,36,49].

The age-related loss of bone tissue is characteristic not only of women, but also of men. The latter circumstance explains why the risk of fractures in men increases on average 10 years later than in women. In addition, the predominant loss of trabecular bone material in the first stage is the cause of early vertebral fractures, since the vertebral bodies consist mainly of trabecular material (80%), while the tubular bones are mainly cortical [6,24].

Thus, according to modern ideas, the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis is due not only to the effect of estrogen deficiency on osteoblasts and osteoclasts. The development of this disease also involves immune cells, which support a chronic inflammatory reaction, which, combined with oxidative stress and age-related changes in the immune system, leads to a decrease in bone density [5].

In recent decades, it has been shown that fatty tissue cells – adipocytes – have endocrine activity, and secrete a number of biologically active substances called adipokines [15,31,59].

Current clinical and experimental data indicate a link between obesity and other metabolic diseases (metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, and diabetes mellitus) with bone tissue diseases and the risk of fractures. According to epidemiological data, BMI directly correlates with the mass of bone tissue, and the most likely cause of such a connection is the high weight load on the

skeleton. At the same time, obesity is accompanied by an increase in serum leptin level and a decrease in adiponectin level [17]. Visceral adipose tissue contains large quantities of activated macrophages, which are a source of cytokines. Patients with central obesity, which is characterized by an increase in visceral fat mass, have increased levels of C-reactive protein, IL-1, IL-6 and TNF- α . The last three cytokines contribute to the resorption of bone tissue and increase the fragility of bones [2,21].

It has been shown that adipokines participate in the interaction between fat tissue, inflammatory processes and the immune system. Adipokines are characterized by endocrine, paracrine, autocrine and juxtacrine actions on a number of physiological and pathophysiological processes. Thus, the action of these biologically active substances regulates food intake, insulin sensitivity, immune system function and the severity of inflammatory reactions [56].

Adipose tissue and its secreted factors play a role in the development and progression of osteoporosis [46]. The potential role of adipokines in bone metabolism is indicated by several studies, which demonstrate a direct correlation between bone mineral density and fat mass [17,31,37].

One of the most well-studied adipokines is *leptin*, a protein weighing 16 kilodaltons (kDa), first described in 1994 [59]. Leptin is the best studied representative of the adipokine class. In addition to white adipose tissue, in certain circumstances, intestine, placenta, mammary glands, stomach epithelium, skeletal muscles and the brain, as well as joints and bone tissue, can also act as sources of small amounts of leptin [32,33].

There are 6 *leptin* receptor isoforms, which are united by the same extracellular domain; their differences are in the length of the cytoplasmic domain. There is a long receptor isoform (*OB-Rb*), four short isoforms (*OB-Ra*, *OB-Rc*, *OB-Rc*, *OB-Rf*), and a soluble isoform (*OB-Re*), but only *OB-Rb*, due to the presence of a full intracellular domain, can transfer signal to the nucleus of the cell. Leptin is secreted both in an active, unbound form, and in an inactive form, associated with plasma proteins and with the soluble leptin receptor isoform [50].

Under physiological conditions, leptin concentration in the blood plasma, as well as the levels of mRNA of *leptin* and proteins in adipose tissue, are positively correlated with the amount of adipose tissue and the BMI value [20]. This hor-

mone affects the brain, suppressing appetite, stimulates the production of anorexigenic factors, and reduces the secretion of orexigenic neuropeptides. The concentration of *leptin* in plasma, adjusted for BMI, also depends on sex – in women it is on average higher than in men, which, in the opinion of some experts, can cause sexual differences in the incidence of osteoarthritis [39].

According to the results of *in vivo* studies, *leptin* negatively affects bone mineral density, increasing sympathetic stimulation of bone tissue by suppressing the serotonergic system in the brain stem. Leptin secreted by fat tissue freely passes through the hemoencephalic barrier and stimulates receptors, preventing the synthesis of serotonin, which normally is released in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and suppresses the activity of sympathetic stimulation of bone tissue [51]. As a result, the sympathetic nervous system suppresses the activity of osteoblasts due to stimulation of beta-adrenergic receptors. In addition, by increasing the expression of *RANKL*, *leptin* enhances the processes of bone resorption [25].

It has been found that *leptin* stimulates the expression of osteoprotegerin, a receptor which acts as a trap for *RANK* on the surface of osteoclasts. Osteoprotegerin prevents the binding of soluble *RANKL* with *RANK*, preventing the activation of osteoclasts and protecting bone tissue from excess resorption [45].

When studying the effect of leptin on bone tissue, it is necessary to take into account such phenomenon as resistance to *leptin*. This term refers to the inability of *leptin* (exogenous or endogenous) to influence the reduction in food intake and body weight. In particular, the majority of patients with obesity have high *leptin* concentrations in the blood plasma, but the physiological effect of this *adipokine* is almost not manifested [42].

It has been demonstrated that *serum leptin level* can act as an indicator of osteoporosis risk in patients suffering from alimentary obesity, with an inverse correlation between *serum leptin level* and trabecular bone density [53]. At the same time, the concentration of *leptin* is directly correlated with the cross-sectional area of cortical bone, which indicates a probable difference in the physiological effects of leptin in cortical and trabecular bone tissue [25,44].

A study by Fisher A. *et al.* (2012) showed that in elderly patients with femoral fractures, serum leptin level directly correlates with the level of

osteocalcin, a biochemical marker of bone tissue formation specific for osteoblasts [28].

According to the results published by *Campos R.M. et al.* (2013), the ratio of *leptin* and *adiponectin* concentrations is a negative predictor of bone mineral density and bone mineral content. In obese women, the ratio of the serum levels of these adipokines inversely correlates with the mineral content in the bone tissue [16].

A study by *Tariq S. et al.* (2017) included 98 women with postmenopausal osteoporosis and 94 healthy women who acted as the control group. It was shown that the concentration of *leptin* in blood plasma was significantly higher in women with postmenopausal osteoporosis (21.64 ± 9.80 and 18.56 ± 8.65 ng / ml in the control group, $p=0.02$), bone density in the control group was significantly higher than in the group of women with osteoporosis (T -score -0.70 ± 0.19 in the control group, -3.17 ± 0.59 in the main group). Correlations between *leptin* concentration and body weight, BMI, hip and wrist circumference were determined. At the same time, according to the results of multivariate linear regression analysis, body weight and BMI are independent predictors of bone density in women in both groups, but the *leptin* concentration after correction for body weight did not correlate with bone mineral density [53].

Sabour H. et al. (2015) examined 104 patients with osteoporosis of varying severity. The authors noted a direct correlation between serum *leptin* level, the mineral density of the femoral neck and the intervertebral zone of the femur, but this correlation was observed only in women, whereas in men the *leptin* level did not correlate with the density of the femur even after correction for BMI and age. Also, there was no link between the concentration of *leptin* and the mineral density of the lumbar spine [47].

Adiponectin is a protein consisting of 244 amino-acid residues and homologous in structure to type VIII and type X collagen and to complement factor *C1q*. *Adiponectin* is mainly synthesized in adipose tissue and is detected in large concentrations in blood plasma. Serum *adiponectin* level is significantly reduced in patients with morbid obesity, and increases with weight loss or with the use of thiazolidinediones (PPAR agonists), which increase insulin sensitivity. *Adiponectin* reduces insulin resistance, stimulates glucose uptake by cells, activates fatty acid oxidation processes and suppresses gluconeogenesis in the liver and other tissues [35].

A number of studies have demonstrated that *adiponectin* plays an important role in the regulation of bone tissue activity, since receptors to it are expressed by osteoblasts [43]. It has been shown that *adiponectin*, having autocrine and paracrine actions, stimulates the proliferation and mineralization of cultured human osteoblasts due to the activation of MAPK signaling pathway. In addition, *adiponectin* enhances the expression of bone morphogenetic protein, which in turn is a key factor in the differentiation of osteoblasts stimulating the formation of bone tissue in osteoblast culture [35].

Adiponectin is able to suppress the differentiation of bone marrow macrophages and *CD14*-positive mononuclear cells, preventing their transformation into osteoclasts [43]. At the same time, this adipokine indirectly activates osteoclasts, enhancing the expression of *RANKL*, and suppresses the synthesis of osteoprotegerin by osteoblasts [38].

The role of *adiponectin* as a regulator of bone tissue metabolism is confirmed in clinical studies. A number of studies have revealed a negative correlation between *adiponectin* serum levels and total bone mineral density. Thus, *Cervellati C. et al.* (2016) have demonstrated the association between *leptin* and *adiponectin* concentrations and bone mineral density. In particular, *leptin* concentration directly correlated with the mineral density of the spine ($r=0.22$, $P<0.05$), the femoral neck ($r=0.23$, $P<0.05$), the trochanter ($r=0.20$, $P<0.05$), and with the total femoral bone mineral density ($r=0.27$, $P<0.01$), while *adiponectin* concentration was inversely correlated with the mineral density of the trochanter ($r=-0.21$, $P<0.05$), however, after correction for body fat mass, no statistically significant correlations were observed [18].

Visfatin is a large protein, consisting of 471 amino-acid residues, its molecular weight is 52 kDa. This adipokine was first detected in the liver, bone marrow and skeletal muscle tissue, and is secreted in large quantities by visceral adipose tissue [29]. It has been shown that the serum level of *visfatin* is increased in patients suffering from obesity. In addition to fatty tissue, this factor is secreted by granulocytes and monocytes. Macrophages are also capable of secreting *visfatin*. It is assumed that *visfatin* has insulin-mimetic properties, but the ultimate role of this adipokine in glucose metabolism has not yet been established [29]. In experimental studies, it was demonstrated that serum levels of *visfatin* increase in cases of sepsis and extensive trauma, and the synthesis of this adipokine is con-

trolled by glucocorticoid hormones, TNF, IL-6, and growth hormone. It has been shown that *visfatin* has chemoattractant properties, and also stimulates the secretion of IL-1 beta, TNF, and IL-6 by lymphocytes [40].

It has been found that *visfatin* stimulates the proliferation of osteoblasts, the uptake of glucose by these cells, and the synthesis of type I collagen. The knockdown of the *visfatin* gene is associated with a decrease in the proliferation of osteoclasts [57].

The relationship between the level of *visfatin* and bone mineral density has been studied clinically, but it has not been possible to unambiguously determine the nature of this relationship [44]. In another study, a strong positive correlation was found between *visfatin* concentration and bone mineral density [31].

It is known that senile osteoporosis is characterized by a progressive decrease in bone mass and an increase in the volume of the intraosseous adipose tissue. It has been demonstrated that *visfatin* stimulates osteogenic and adipogenic differentiation of MSC, and thus can participate in the pathogenesis of osteoporosis. In addition, *visfatin* suppresses osteoclastogenesis. Thus, *visfatin* potentiates inflammatory responses, stimulating the secretion of pro-inflammatory cytokines, and may participate in the pathogenesis of osteoporosis, but the clinical significance of this adipokine has not yet been established.

Resistin is a relatively small protein, consisting of 108 amino-acid residues. This adipokine is the first described representative of the family of resistin-like molecules [30]. *Resistin* is a multifunctional protein, which participates in the regulation of many physiological processes. It is assumed that this factor has paracrine and endocrine actions. According to a study by *Tarkowski A. et al.* (2010), *resistin* can bind to *Toll-like* receptors 4 (TLR4), the activation of which triggers the secretion of pro-inflammatory cytokines by mononuclear cells [54].

Resistin is also expressed by osteoblasts and osteoclasts. The process of differentiation of osteoclasts is accompanied by an increase in the secretion of this adipokine. Recombinant *resistin* *in vitro* stimulates differentiation of osteoclasts and proliferation of osteoblasts. Thus, *resistin* increases the intensity of bone tissue remodeling, both due to enhancing the activity of osteoblasts and due to increased bone matrix resorption by osteoclasts. A direct correlation has been found between the *resistin* concentration and the risk of hip fracture [27].

Thus, recent studies indicate that *resistin*, like *visfatin*, has pro-inflammatory properties, and its concentration is inversely correlated with bone mineral density. The concentration of this adipokine can be used to assess the effect of therapy; however, further research is needed to confirm this possibility.

In the literature, there has been an increasing amount of data on other adipokines and their role in the regulation of bone tissue metabolism. Despite the fact that at present the clinical significance of these factors remains questionable, many of them in the future can be used as markers of disease activity. Thus, it has been shown that *lipocalin-2* is expressed by myelocytes and is present in neutrophil-specific granules. Expression of this factor is observed in chondrocytes, but the main source of this factor is white fat tissue [19].

Costa D. et al. (2013) showed that *lipocalin-2* regulates the bone marrow microenvironment, enhancing the expression of the stromal cell-derived factor – chemokine, which is necessary for the recruitment of hematopoietic progenitor cells and plays an important role in the regeneration of tissues and maintenance of the microenvironment in the bone marrow. It was demonstrated that the differentiation of osteoblasts is accompanied by an increase in *lipocalin-2* expression, and in transgenic mice with increased expression of this adipokine, characteristic changes in the microarchitectonics of bone tissue are observed. In particular, the authors noted a decrease in the mass and volume of trabecular bone tissue, changes in growth plates, a decrease in the intensity of bone formation, and an increase in resorption of the mineralized matrix. In conclusion, the researchers state that *lipocalin-2* is a perspective marker of osteoporosis activity [22].

Chemerin, the product of a *tazarotene-induced gene 2*, is an adipokine that has the properties of a chemoattractant [55]. *Chemerin* and its receptors are expressed predominantly in white adipose tissue, but the receptors also occur on the surface of dendritic cells and macrophages. This adipokine is expressed in significant amounts by preosteoblasts [41].

A study by *Engin-Ustun Y. et al.* (2016) included 88 postmenopausal women with a *T*-score ≤ -2.5 (main group); another 88 postmenopausal women with a *T*-score > -1 made up the control group. The nature of the relationship between serum *chemerin* concentration and bone mineral density was determined. The authors demonstrated that, on average, the concentration of *chemerin*

in the main group was significantly lower than in the control group (240.1 ± 46.1 and 261.5 ± 50.8 ng/ml, respectively) [26].

Apeline is a peptide that, according to the latest data, is a ligand at orphan G-protein coupled *APJ* receptor. There are a number of active forms of this factor with different molecular weights, some of them occur in adipose tissue and are synthesized by adipocytes [55]. This adipokine is involved in the regulation of bone tissue metabolism. In a study by *Zhang H. et al.* (2010), it was demonstrated that apeline is not an independent predictor of bone mineral density, but according to another study, this adipokine stimulates the formation of bones in the prenatal and neonatal periods [58].

Vaspin is a representative of the class of serpins (serine protease inhibitors), which is secreted by visceral adipose tissue. In the *RAW264.7* cell line culture, this factor suppresses *RANKL*-induced osteoclastogenesis. In addition, *vaspin* attenuates the apoptosis of human osteoblasts in the conditions of serum deprivation [34].

Considering the possibility of using adipokine concentrations in plasma as a means of monitoring the effectiveness of treatment and determining the risk of fractures, it should be noted that there are reports that the concentrations of adipokines not only correlate with bone mineral density, but can also be used to determine the prognosis and effectiveness of treatment for osteoporosis. Thus, in the study by *Barbour K.E. et al.* (2011), it was shown that the risk of developing fractures directly correlates with the concentration of adiponectin regardless of BMI, presence of diabetes mellitus, or bone mineral density. The relationship between serum leptin level and the risk of fractures was not demonstrated in this study [12].

The meta-analysis carried out by *Biver E. et al.* (2011) included 59 studies. The authors demonstrated that the risk of fractures is inversely correlated with the leptin concentration, and an increased level of adiponectin is associated with a high risk of spinal fractures [14].

The purpose of *Sebastian-Ochoa A. et al.* (2012) was studying the dynamics of the concentration of adipokine, leptin and ghrelin against the background of therapy with raloxifene or alendronate. The research lasted 1 year. In the group of patients treated with alendronate, the average concentrations of leptin and adiponectin remained virtually unchanged during the year, but in the group of patients receiving raloxifene, a signifi-

cant increase in leptin concentration was noted, while the concentration of adiponectin remained at the same level as before the beginning of the therapy [48].

A study by *DiCarlo C. et al.* (2007) included 99 patients. Group A consisted of 77 postmenopausal women who had never received hormone replacement therapy, and group B consisted of 22 women who had received hormone replacement therapy. The purpose was to study the dynamics of serum levels of various factors of bone metabolism against the background of osteoporosis therapy. In group B, mean values of the *T*-score were higher than in group A. The concentrations of *RANKL*, osteoprotegerin and osteocalcin did not differ significantly; however, the leptin level in group B patients was significantly lower than in group A patients [23].

Tariq S. et al. (2015) examined 42 patients with postmenopausal osteoporosis; 36 healthy women made up the control group. Concentrations of leptin in the blood plasma were evaluated before the study and 6 months after the beginning of therapy with ibadronate. After 6 months, the authors noted a significant decrease in leptin concentration in the patients' blood plasma (19.48 ± 1.60 ng / ml before the start of treatment and 14.09 ± 0.85 ng/ml after the start of treatment) [52].

Conclusion. The review of literature data indicates that adipokines – biologically active substances secreted by the fat tissue – play an important role in regulating the vital activity of bone tissue. It has been shown that the concentration of the pro-inflammatory adipokine *leptin* directly correlates with bone mineral density. The concentration of the anti-inflammatory adipokine adiponectin inversely correlates with bone density and according to clinical studies high concentrations of this adipokine are associated with an increased risk of osteoporotic fractures.

Resistin, which belongs to the group of pro-inflammatory cytokines, also participates in the regulation of the processes of differentiation and in the vital activity of bone tissue. It has been shown that high concentrations of *resistin* are associated with decreased bone mineral density.

In recent decades, a large number of other adipokines have been described, each with a wide range of effects. Many of these biologically active substances affect bone tissue, its development and metabolism, but their clinical significance is not clearly understood. Thus, adipokines are a promising subject of study not only in the aspect of the

pathogenesis of osteoporosis, but also in the context of assessing the severity of the disease, its

progression and the effectiveness of treatment.

Литература

References

1. Беляева Е.А. Восстановительная терапия осложненного постменопаузального остеопороза при коморбидной патологии: дисс. д.м.н. Москва: ФГУ "Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники", 2011.

1. Belyaeva EA. Vosstanovitel'naya terapiya oslozhnennogo postmenopauzal'nogo osteoporoza pri komorbidnoy patologii [Restorative therapy of complicated postmenopausal osteoporosis in comorbid pathology] [dissertation]. Moscow (Moscow region): All-Russian Scientific Research and Test Institute of Medical Equipment; 2011. Russian.

2. Беляева Е.А. Восстановительная терапия осложненного постменопаузального остеопороза при коморбидной патологии: автореф. дисс. д.м.н. Москва: Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2011.

2. Belyaeva EA. Vosstanovitel'naya terapiya oslozhnennogo postmenopauzal'nogo osteoporoza pri komorbidnoy patologii [Restorative therapy of complicated postmenopausal osteoporosis in comorbid pathology]. [abstract dissertation]. Moscow (Moscow region): All-Russian Scientific Research and Test Institute of Medical Equipment; 2011. Russian.

3. Беляева Е.А., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Новая технология безопасной анагетической терапии при осложненном остеопорозе // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №3. С. 122–124.

3. Belyaeva EA, Kupeev VG, Khadartsev AA. Novaya tekhnologiya bezopasnoy analgeticheskoy terapii pri oslozhnennom osteoporoze [New technology of safe analgesic therapy for complicated osteoporosis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:122-4. Russian.

4. Беляева Е.А., Хадарцев А.А. Восстановительная терапия осложненного постменопаузального остеопороза: Монография. Тула: Из-во «Гриф и К», 2010. 248 с.

4. Belyaeva EA, Khadartsev AA. Vosstanovitel'naya terapiya oslozhnennogo postmenopauzal'nogo osteoporoza. Tula: Grif i K; 2010. Russian.

5. Беляева Е.А., Хадарцева К.А., Паньшина М.В., Митюшкина О.А. Физиологическое значение различных колебаний и ритмов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5082.pdf> (дата обращения: 20.03.2015). DOI: 10.12737/10336

5. Belyaeva EA, Khadartseva KA, Pan'shina MV, Mityushkina OA. Fiziologicheskoe znachenie razlichnykh kolebaniy i ritmov (obzor literatury) [The physiological significance of various oscillations and rhythms (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2015 {cited 2015 Mar 10};1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5082.pdf>. DOI: 10.12737/10336

6. Блиновских В.В., Григорьев А.А., Шахвалеева Л.Н. Денситометрия, как скрининговый метод определения остеопороза // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2016. №4. С. 100–103.

6. Blinovskikh VV, Grigor'ev AA, Shakhvaleeva LN. Densitometriya, kak skrinigovyy metod opredeleniya osteoporoza [Densitometry, as a screening method for determining osteoporosis]. Vestnik chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy. 2016;4:100-3. Russian.

7. Деревянченко Л.В., Помников В.Г. Остеопороз позвоночника как мультидисциплинарная проблема // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2010. Т.5, №1. С. 414.

7. Derevyanchenko LV, Pomnikov VG. Osteoporoz pozvonochnika kak mul'tidistsiplinarnaya problema [Osteoporosis of the spine as a multidisciplinary problem]. Zdorov'e - osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 2010;5(1):414. Russian.

8. Иськова И.А. Остеопороз: Аспекты диагности-

8. Is'kova IA. Osteoporoz: Aspekty diagnostiki i

ки и лечения // Крымский терапевтический журнал. 2011. №2. С. 23–26.

9. Кузнецова И.В. Менопаузальный остеопороз: возможности первичной профилактики // Эффективная фармакотерапия. 2011. №53. С. 10–14.

10. Платицына Н.Г., Кусливая О.Н., Болотнова Т.В. Остеопороз и кардиоваскулярная патология: Факторы риска, клинко-функциональные особенности // Профилактическая и клиническая медицина. 2013. №4. С. 59–63.

11. Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. Учебное пособие. СПб., 2014. 60 с.

12. Barbour K.E., Zmuda J.M., Boudreau R. et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults // J. Bone Miner. Res. 2011; Vol. 26, №7. P. 1568–1576.

13. Belyaeva E.A., Khadartsev A.A., Fedorischev I.A., Sazonov A.S. The Possibilities of Applying Laser Phoresis at the Complicated Post-Menopausal Osteoporosis // Integr Med Int. 2016. №3. P. 17–23. DOI: 10.1159/000442669

14. Biver E., Salliot C., Combescure C. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, № 9. P. 2703–2713.

15. Boucher J., Masri B., Daviaud D. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity // Endocrinology. 2005. Vol. 146, №4. P. 1764–1771.

16. Campos R.M., de Mello M.T., Tock L. Interaction of bone mineral density, adipokines and hormones in obese adolescents girls submitted in an interdisciplinary therapy // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 26, №7–8. P. 663–668.

17. Cao J.J. Effects of obesity on bone metabolism // J. Orthop. Surg. Res. 2011. Vol. 6. P. 30.

18. Cervellati C., Bonaccorsi G., Bergamini C.M. Association between circulatory levels of adipokines and bone mineral density in postmenopausal women // Menopause. 2016. Vol. 23, №9. P. 984–992.

19. Chakraborty S., Kaur S., Guha S., Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1826, №1. P. 129–169.

lecheniya [Osteoporosis: Aspects of diagnosis and treatment]. Krymskiy terapevticheskiy zhurnal. 2011;2:23–6. Russian.

9. Kuznetsova IV. Menopauzal'nyy osteoporoz: vozmozhnosti pervichnoy profilaktiki [Menopausal osteoporosis: the possibilities of primary prevention]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011;53:10–4. Russian.

10. Platitsyna NG, Kuslivaya ON, Bolotnova TV. Osteoporoz i kardiovaskulyarnaya patologiya: Faktory riska, kliniko-funktsiona'nye osobennosti [Osteoporosis and cardiovascular pathology: Risk factors, clinical and functional features]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2013;4:59–63. Russian.

11. Yarmolinskaya MI. Postmenopauzal'nyy osteoporoz: klinika, diagnostika, profilaktika, lechenie. Tutorial. Saint Petersburg; 2014. Russian.

12. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R. Adipokines and the risk of fracture in older adults. J. Bone Miner. Res. 2011; 26(7):1568–76.

13. Belyaeva EA, Khadartsev AA, Fedorischev IA, Sazonov AS. The possibilities of applying laser phoresis at the complicated post-menopausal osteoporosis. Integr Med Int. 2016;3:17–23. DOI: 10.1159/000442669

14. Biver E, Salliot C, Combescure C Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(9): 2703–13.

15. Boucher J, Masri B, Daviaud D. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology. 2005; 146 (4):1764–71.

16. Campos RM, de Mello MT, Tock L. Interaction of bone mineral density, adipokines and hormones in obese adolescents girls submitted in an interdisciplinary therapy. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2013;26(7–8): 663–8.

17. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J. Orthop. Surg. Res. 2011;6:30.

18. Cervellati C, Bonaccorsi G, Bergamini CM. Association between circulatory levels of adipokines and bone mineral density in postmenopausal women. Menopause. 2016;23(9):984–92.

19. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. Biochim. Biophys. Acta. 2012;1826(1):129–69.

20. Chilliard Y., Bonnet M., Delavaud C. et al. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2001. Vol. 21, №4. P. 271–295.

21. Cildir G., Akincilar S.C., Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage // *Trends. Mol. Med.* 2013. Vol. 19, №8. P. 487–500.

22. Costa D., Lazzarini E., Canciani B. Altered bone development and turnover in transgenic mice over-expressing lipocalin-2 in bone // *J. Cell Physiol.* 2013. Vol. 228, №11. P. 2210–2221.

23. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Gargano V. Effects of estrogen-progestin therapy on serum levels of RANKL, osteoprotegerin, osteocalcin, leptin, and ghrelin in postmenopausal women // *Menopause.* 2007. Vol. 14, №1. P. 38–44.

24. Eastell R., O'Neill T.W., Hofbauer L.C. Postmenopausal osteoporosis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016. Vol. 2. P. 16069

25. Eleftheriou F., Ahn J.D., Takeda S. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART // *Nature.* 2005. Vol. 434 (7032). P. 514–520.

26. Engin-Ustun Y., Caglayan E.K., Gocmen A.Y., Polat M.F. Postmenopausal osteoporosis is associated with serum chemerin and irisin but not with apolipoprotein m levels // *J. Menopausal Med.* 2016. Vol. 22, №2. P. 76–79.

27. Fisher A., Southcott E., Li R. Serum resistin in older patients with hip fracture: Relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism // *Cytokine.* 2011. Vol. 56, №2. P. 157–166.

28. Fisher A., Srikusalanukul W., Davis M., Smith P. Interactions between Serum Adipokines and Osteocalcin in Older Patients with Hip Fracture // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. P. 684323.

29. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science.* 2005. Vol. 307 (5708). P. 426–430.

30. Ghosh S., Singh A.K., Aruna B. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications // *Gene.* 2003. Vol. 305, №1. P. 27–34.

31. Iacobellis G., Iorio M., Napoli N. Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome // *J. Endocrinol. Invest.*

20. Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C et al. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2001;21(4):271-95.

21. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends. Mol. Med.* 2013; 19(8):487-500.

22. Costa D, Lazzarini E, Canciani B. Altered bone development and turnover in transgenic mice over-expressing lipocalin-2 in bone. *J. Cell Physiol.* 2013;228(11):2210-21.

23. Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V. Effects of estrogen-progestin therapy on serum levels of RANKL, osteoprotegerin, osteocalcin, leptin, and ghrelin in postmenopausal women. *Menopause.* 2007;14(1): 38-44.

24. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC. Postmenopausal osteoporosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16069

25. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005; 434 (7032):514-520.

26. Engin-Ustun Y, Caglayan EK, Gocmen AY, Polat MF. Postmenopausal osteoporosis is associated with serum chemerin and irisin but not with apolipoprotein m levels. *J. Menopausal Med.* 2016; 22(2):76-9.

27. Fisher A, Southcott E, Li R. Serum resistin in older patients with hip fracture: Relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism. *Cytokine.* 2011;56(2):157-66.

28. Fisher A, Srikusalanukul W, Davis M, Smith P. Interactions between serum adipokines and osteocalcin in older patients with hip fracture. *Int. J. Endocrinol.* 2012;2012:684323.

29. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.

30. Ghosh S, Singh AK, Aruna B. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *Gene.* 2003;305(1):27-34.

31. Iacobellis G, Iorio M, Napoli N. Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Invest.*

vest. 2011. Vol. 34, №1. P. 12–15.

32. Iliopoulos D., Malizos K.N., Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66, №12. P. 1616–1621.

33. Jarvinen K., Vuolteenaho K., Nieminen R. Selective iNOS inhibitor 1400W enhances anti-catabolic IL-10 and reduces destructive MMP-10 in OA cartilage. Survey of the effects of 1400W on inflammatory mediators produced by OA cartilage as detected by protein antibody array // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26, №2. P. 275–282.

34. Kamio N., Kawato T., Tanabe N. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells // *Connect. Tissue Res.* 2013. Vol. 54, №2. P. 147–152.

35. Kanazawa I. Adiponectin in metabolic bone disease // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19, №32. P. 5481–5492.

36. Khosla S. New Insights Into Androgen and Estrogen Receptor Regulation of the Male Skeleton // *J. Bone Miner. Res.* 2015. Vol. 30, №7. P. 1134–1137.

37. Lenchik L., Register T.C., Hsu F.C. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat // *Bone.* 2003. Vol. 33, №4. P. 646–651.

38. Luo X.H., Guo L.J., Xie H. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway // *J. Bone Miner Res.* 2006. Vol. 21, №10. P. 1648–1656.

39. Mohiti-Ardekani J., Soleymani-Salehabadi H., Owlia M.B., Mohiti A. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients // *J. Bone Miner. Metab.* 2014. Vol. 32, №4. P. 400–404.

40. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178, №3. P. 1748–1758.

41. Muruganandan S., Roman A.A., Sinal C.J. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25, №2. P. 222–234.

42. Myers M.G., Heymsfield S.B., Haft C. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance // *Cell Metab.* 2012. Vol. 15, №2. P. 150–156.

2011;34(1):12–5.

32. Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(12):1616–21.

33. Jarvinen K, Vuolteenaho K, Nieminen R. Selective iNOS inhibitor 1400W enhances anti-catabolic IL-10 and reduces destructive MMP-10 in OA cartilage. Survey of the effects of 1400W on inflammatory mediators produced by OA cartilage as detected by protein antibody array. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008;26(2):275–82.

34. Kamio N, Kawato T, Tanabe N. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. *Connect. Tissue Res.* 2013;54(2):147–52.

35. Kanazawa I. Adiponectin in metabolic bone disease. *Curr. Med. Chem.* 2012;19(32):5481–92.

36. Khosla S. New insights into androgen and estrogen receptor regulation of the male skeleton. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30(7):1134–7.

37. Lenchik L, Register TC, Hsu FC. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone.* 2003;33(4):646–51.

38. Luo XH, Guo LJ, Xie H. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J. Bone Miner Res.* 2006;21(10):1648–56.

39. Mohiti-Ardekani J, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB, Mohiti A. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. *J. Bone Miner. Metab.* 2014;32(4):400–4.

40. Moschen AR, Kaser A, Enrich B. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007;178(3):1748–58.

41. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J. Bone Miner. Res.* 2010;25(2):222–34.

42. Myers MG, Heymsfield SB, Haft C. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(2):150–6.

43. Oshima K., Nampei A., Matsuda M. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 331, №2. P. 520–526.

44. Peng X.D., Xie H., Zhao Q. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men // *Clin. Chim. Acta.* 2008. Vol. 387, №1-2. P. 31–35.

45. Pepe J., Cipriani C., Cilli M. Adipokines and bone metabolism: an interplay to untangle // *J. Endocrinol. Invest.* 2016. Vol. 39, №11. P. 1359–1361.

46. Ralston S.H., de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis // *Genes Dev.* 2006. Vol. 20, № 18. P. 2492–2506.

47. Sabour H., NorouziJavidan A., Latifi S. Relationship between leptin and adiponectin concentrations in plasma and femoral and spinal bone mineral density in spinal cord-injured individuals // *Spine J.* 2015. Vol. 15, №1. P. 1–9.

48. Sebastian-Ochoa A., Fernandez-Garcia D., Reyes-Garcia R. Adiponectin and leptin serum levels in osteoporotic postmenopausal women treated with raloxifene or alendronate // *Menopause.* 2012. Vol. 19, №2. P. 172–177.

49. Sims N.A., Civitelli R. Cell-cell signaling: broadening our view of the basic multicellular unit. *Calcif // Tissue Int.* 2014. Vol. 94, № 1. P. 2–3.

50. Sinha M.K., Sturis J., Ohannesian J. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 228, №3. P. 733–738.

51. Takeda S., Elefteriou F., Levasseur R. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system // *Cell.* 2002. Vol. 111, №3. P. 305–317.

52. Tariq S., Baig M., Tariq S., Shahzad M. Association of serum leptin with bone mineral density in postmenopausal osteoporotic females // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. Vol. 33, №4. P. 287–291.

53. Tariq S., Tariq S., Alam S.S., Baig M. Effect of ibandronate therapy on serum homocysteine and leptin in postmenopausal osteoporotic females // *Osteoporos Int.* 2015. Vol. 26, №3. P. 1187–1192.

54. Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4 // *J. Cell Mol. Med.* 2010. Vol. 14, №6B. P. 1419–1431.

43. Oshima K, Nampei A, Matsuda M. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;331(2):520-6.

44. Peng XD, Xie H, Zhao Q. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin. Chim. Acta.* 2008;387(1-2):31-5.

45. Pepe J, Cipriani C, Cilli M. Adipokines and bone metabolism: an interplay to untangle. *J. Endocrinol. Invest.* 2016;39(11):1359-61.

46. Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev.* 2006;20(18):2492-506.

47. Sabour H, NorouziJavidan A, Latifi S. Relationship between leptin and adiponectin concentrations in plasma and femoral and spinal bone mineral density in spinal cord-injured individuals. *Spine J.* 2015;15(1): 1-9.

48. Sebastian-Ochoa A, Fernandez-Garcia D, Reyes-Garcia R. Adiponectin and serum leptin levels in osteoporotic postmenopausal women treated with raloxifene or alendronate. *Menopause.* 2012;19(2):172-7.

49. Sims NA, Civitelli R. Cell-cell signaling: broadening our view of the basic multicellular unit. *Calcif. Tissue Int.* 2014;94(1):2-3.

50. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996;228(3):733-8.

51. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002;111(3):305-17.

52. Tariq S, Baig M, Tariq S, Shahzad M. Association of serum leptin with bone mineral density in postmenopausal osteoporotic females. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;33(4):287-91.

53. Tariq S, Tariq S, Alam SS, Baig M. Effect of ibandronate therapy on serum homocysteine and leptin in postmenopausal osteoporotic females. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1187-92.

54. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J. Cell Mol. Med.* 2010;14(6B):1419-31.

55. Thomas D., Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue // *Metabolism*. 2017. Vol. 72. P. 120–143.

56. Trayhurn P., Wood I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity // *Biochem. Soc. Trans.* 2005. Vol. 33, №5. P. 1078–1081.

57. Venkateshaiah S.U., Khan S., Ling W. NAMPT/PBEF1 enzymatic activity is indispensable for myeloma cell growth and osteoclast activity // *Exp. Hematol.* 2013. Vol. 41, №6. P. 547–557.

58. Zhang H., Xie H., Zhao Q. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women // *J. Endocrinol. Invest.* 2010. Vol. 33, №10. P. 707–711.

59. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*. 1994. Vol. 372 (6505). P. 425–432.

55. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120-43.

56. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33(5):1078-81.

57. Venkateshaiah SU, Khan S, Ling W. NAMPT/PBEF1 enzymatic activity is indispensable for myeloma cell growth and osteoclast activity. *Exp. Hematol.* 2013;41(6):547-57.

58. Zhang H, Xie H, Zhao Q. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. *J. Endocrinol. Invest.* 2010;33(10):707-11.

59. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505): 425-32.

УДК: 159.9

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15995

**ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ
(обзор литературы)**

М.С. ТРОИЦКИЙ, А.Р. ТОКАРЕВ, М.В. ПАНЬШИНА

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В обзоре охарактеризованы психовегетативные расстройства, которые наряду с паническими, фобическими, обсессивно-компульсивными и стрессорными посттравматическими нарушениями представляют *тревожные расстройства*. Детально показаны патофизиологические механизмы, лежащие в основе разнообразных клинических проявлений этих расстройств. Показана зависимость течения их симптоматики от фаз стресса, участия в его формировании синтоксических и кататоксических механизмов адаптации, обеспечивающих управление жизнедеятельностью таких сложных систем, как организм человека. Охарактеризованы лекарственный и не медикаментозный подходы к лечению *тревожных расстройств*. Лекарственный подход основывается на применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, бензодиазепинов и небензодиазепиновых препаратов. Дана характеристика *транскраниальной электростимуляции*, как основы не медикаментозной терапии. Определены ее механизмы действия, возможность сочетанного применения с лекарственными препаратами. Охарактеризованы устройства для проведения *транскраниальной электростимуляции*. Определены показания к использованию такого не лекарственного способа, как *транскраниальная магнитостимуляция*.

Ключевые слова: тревожные расстройства, транскраниальная электростимуляция, психовегетативные расстройства, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бензодиазепины, небензодиазепиновые препараты.

Психовегетативные расстройства в комплексе с паническими, фобическими, обсессивно-компульсивными нарушениями (от лат. *obsessio* – «одержимость идеями» и *compulsio* – «принуждение»), или неврозе навязчивых состояний, в сочетании с посттравматическими стрессорными расстройствами – представляют *тревожные расстройства* (ТР). При этом психические симптомы тревоги сосуществуют и взаимодействуют с соматическими и неврологическими проявлениями [2].

Эпидемиологические исследования Kessler R.C. et al. (2009) показали, что распространенность ТР составляет 5,1% в популяции [41]. Основная симптоматика этих расстройств заключается в стойких, трудно поддающихся контролю, беспокойстве и тревоге – относительно определенных событий, лиц и действий, существующих более 6 месяцев в году. Кроме того, наблюдаются – нарушение сна, раздражительность, мышечное напряжение, затруднение концентрации внимания, ощущение «тумана в голове», повышенная утомляемость, неусидчивость, невозможность расслабиться. Критерии МКБ-10 [48] определяют пять групп

симптомов ТР: вегетативные симптомы, симптомы когнитивной дисфункции, общие симптомы, симптомы связанные с органами грудной клетки и брюшной полости, неспецифические симптомы. Такая разнообразная симптоматика при ТР диагностически значима для врачей разных специальностей – кардиологов, акушеров-гинекологов, гастроэнтерологов. Наблюдаются болевые синдромы с различной локализацией (хроническая головная боль, мигрень, боли в спине, в плече и пр.). А также не болевые синдромы – трудность засыпания, ощущение кома в горле, одышка, сердцебиение, головокружение, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, трудности засыпания. При ТР часто наблюдаются панические атаки (приступы сильного страха, дискомфорта, ощущение нереальности происходящего, нарастающие за 10 минут и продолжающиеся до 45 минут). Зачастую развивается *агорафобия* – боязнь ситуации, в которой развивается паническая атака (пребывание на высоте, в лифтах, в транспорте, в людных местах), что отрицательно сказывается на качестве жизни [42,46].

В основе развития патологических сим-

птомов лежат различные патофизиологические психонейроиммунологические механизмы, обусловленные влиянием экзогенных и эндогенных стрессорных агентов с развитием экзогенного или эндогенного стресса с развитием различных фаз стресса. *Первая фаза* стресса – активация *кататоксических программ адаптации* (КПА) – симпатoadреналовой системы, окислительной активности плазмы, свертывающих систем с иммуноактивацией, которая сопровождается отторжением стрессорного агента (*cata* – против). *Вторая фаза* стресса – активация *синтоксических программ адаптации* (СПА) – холинергических, антиоксидантных и противосвертывающих систем с иммуносупрессией, при которой наблюдается сосуществование организма со стрессорным агентом (*syne* – вместе). *Третья фаза* стресса – вновь активация КПА, вплоть до разрушения функциональных систем из-за большой мощности стрессорного агента [1,13,17,20,21,35].

В реализации СПА и КПА существенную роль играют эндогенные *синтоксины* (фертильные факторы, серотонин, ГАМК, ацетилхолин и др.) и *кататоксины* (адреналин, норадреналин, плацентарный α -1-микроглобулин (ПАМГ-1), пролактин, интерлейкин ИЛ-1 и др.) [11,30,32].

Взаимодействие СПА и КПА в рамках психонейроиммунологических программ адаптации как раз и лежит в основе соматоформных и психосоматических расстройств, является базовым в развитии ТР [33,36].

При определении способов лечения ТР важно учитывать полученные в последние годы результаты теоретических и практических исследований, проведенных в рамках разработки *теории хаоса и самоорганизации систем* (ТХС), и обоснования *третьей парадигмы*, обеспечивающей синергетическое представление о человеческом организме, как сложной системы (*complexity*) [7,12,15,29].

В соответствии с пятью признаками таких сложных систем, для проведения адекватной терапии любых заболеваний важен *первый признак*, постулат синергетики, связанный с однородными системами, в которых изучается динамика поведения всей системы в целом, а не отдельных ее элементов [31]. Многоуровневый, иерархически построенный, саморегулирующийся целостный организм воспринимает управляющие воздействия специализированным рецепторным аппаратом. Воздействия могут быть химическими, физическими, пси-

хологическими – в различных сочетаниях, с различной интенсивностью и последовательностью. В общем виде лечение ТР может осуществляться медикаментозными (лекарственными) и не лекарственными (не медикаментозными) способами.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации биологической психиатрии (WSFSBP) препаратами выбора при терапии ТР, особенно, панических атак, являются *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС) [38]. К СИОЗС, применяемым для лечения ТР, относятся – *эсциталопрам* (10-20 мг/сутки), *циталопрам* (20-60 мг/сутки), *флувоксамин* (100-300 мг/сутки), *флуоксетин* (20-40 мг/сутки), *пароксетин* (20-50 мг/сутки), *сертрамин* (50-150 мг/сутки). Курс лечения рассчитан на 6-12 мес.

К СИОЗС и *норадреналина* (СИОЗСН) относятся *венлафаксин* (75-225 мг/сутки) и *дулоксетин* (60-120 мг/сутки). Эти препараты также применяются для лечения панических атак.

В лечении ТР широко используются *бензодиазепины* – *алпрозалам* (1,5-8 мг/сутки), *клоназепам* (1-4 мг/сутки), *диазепам* (5-20 мг/сутки), *лоразепам* (2-8 мг/сутки). Однако бензодиазепины могут вызывать явления привыкания, зависимости и синдром отмены, что крайне нежелательно.

К *небензодиазепиновым* препаратам относят *буспирон* (20-30 мг/сутки), купирующий проявления ТР в сочетании с нарушением деятельности органов пищеварения [43,44,47], а также *тофизопам*, эффективный при различных соматических расстройствах [4,42].

По данным *Nazari et al.* [45], установлена эффективность *буспирона* при ТР, вызванных предменструальным синдромом. Выявлено положительное влияние *буспирона* на течение панических атак, сопровождающихся *агорафобией* [39,40].

Медикаментозная (лекарственная) терапия ТР позволяет разрешить и купировать состояние острой тревоги, а также осуществить курсовое, либо длительное поддерживающее лечение. В соответствии с патофизиологическими механизмами, участвующими в формировании стрессорных расстройств, и ТР, в частности, – практически все лекарственные препараты, используемые в лечении ТР, являются *синтоксинами*.

Именно поэтому целесообразно применение клинически апробированных не медика-

ментозных способов регуляции жизнедеятельности организма человека. К таким способам относится, прежде всего, *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС).

Под методом ТЭС понимается любое лечебное воздействие импульсным током на головной мозг. Наиболее часто используемым параметром ТЭС является частота следования импульсов от 75 до 80 Гц. ТЭС-терапия обладает свойством повышать секрецию нейропептидов. Это свойство ТЭС-терапии используется как альтернатива акупунктуре, применение которой, в частности, беременным с ТР по объективным причинам не целесообразно. ТЭС эндорфинных структур разработана в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН [8,9,27].

Одним из современных устройств для осуществления ТЭС является прибор МАГНОН-ДКС (регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 08.12.2015 г.), предназначенный для проведения микрополяризации головного мозга, процедур электросна, транскраниальной электростимуляции, мезодиэнцефальной модуляции, центральной электроанальгезии и других вариантов трансцеребральной диагностики. В режиме автоматизированной диагностики аппарат позволяет определить оптимальные для пациента параметры импульсов электрического тока, называемые резонансными, которые используются при проведении трансцеребральных процедур с большой эффективностью. В устройстве реализована возможность регулировки частоты импульсов от 1 Гц до 2000 Гц, а также – проведение стандартных процедур электросна (частоты от 1 до 200 Гц). Обеспечиваются также – процедуры ТЭС (частоты от 75 до 80 Гц), мезодиэнцефальной модуляции (частоты от 70 до 90 Гц), центральной электроанальгезии (частоты от 100 до 2000 Гц).

Нейрофизиологический механизм ТЭС включает подавление ноцицептивных сигналов первично на церебральном, а затем и на других ниже лежащих уровнях специфических и неспецифических афферентных систем, дезактивацию самоподдерживающейся ПАС, восстановление доминирующей активности физиологической противоболевой ФС, а также участие в механизмах перцепции боли [24].

Открыты многочисленные положительные ответные реакции организма на ТЭС, включающие восстановление центральной регуляции гемодинамики, нормализацию периферического кровообращения, водно-солевого и

азотистого обмена, активизацию процессов окислительного фосфорилирования [19,27].

Эффекты ТЭС обладают двумя особенностями: имеют гомеостатический характер – нормализующее воздействие проявляется только в отношении нарушенных функций; проявляются комплексно. Клиническая эффективность ТЭС-терапии была подтверждена опытом практического применения. Показаны иммуномодулирующий и иммунокорректирующий эффекты ТЭС и основные механизмы их реализации. Активация эндогенной опиоидергической системы при помощи ТЭС устраняет нарушения в деятельности иммунной системы, обусловленные стрессом, влияет на формирование иммунного ответа и развитие аллергических реакций. ТЭС-терапия, основанная на избирательной активации эндорфинных и серотониновых механизмов мозга, является высокоэффективным безлекарственным лечебным воздействием [23].

На сегодняшний день достоверно установлены и систематизированы основные лечебные эффекты ТЭС-терапии, которые можно разделить на три типа: центральные, периферические и смешанные. К центральным эффектам относят анальгезию, стабилизацию гемодинамики, купирование болевого синдрома. Среди периферических эффектов выделяют: замедление роста опухолей, модуляцию динамики острофазового ответа при воспалении, стимуляция процессов репарации (ускорение заживления кожных ран, язвенных дефектов слизистой оболочки желудка, очага некроза при инфаркте миокарда). Из смешанных эффектов наиболее известны антистрессорный эффект, нормализация психофизиологического статуса, антиаллергический, антитоксический эффекты. Так как любой хронический болевой синдром сочетается с эмоционально-личностными нарушениями и что стрессовые факторы и связанные с ними тревожно-депрессивные расстройства являются предикторами возникновения РА, влияют на его активность и возможный исход [28], использование ТЭС при РА может быть обосновано в том числе и с данных позиций. ТЭС вызывает достоверное многофакторное развитие адаптации к стрессу за счёт активации стресс-лимитирующих систем [18,22,25-27,32,34,37].

Имеются сведения о потенцировании эффекта ТЭС аминалоном, использованием клеточных технологий, при лечении психоэмоционального стресса у научных работников,

при профессиональном стрессе, у спортсменов, при психопатологии [3,5,6,10,14,16].

Другим способом нелекарственной коррекции ТР является *транскраниальная магнитная стимуляция* (ТМС), основными преимуществами которой является ритмическая магнитная стимуляция 20 Гц со 100%-й интенсивностью. Количество стимулов, подаваемых устройством для ТМС во время одного сеанса, – до 10 000. Программное обеспечение «Нейро-МС.NET» осуществляет ведение базы данных пациентов и управление лечебными курсами. области применения – психиатрия, неврология.

В магнитном стимуляторе используются кратковременные магнитные импульсы. Возникающее Электромагнитное поле высокой интенсивности свободно проникает сквозь одежду, кости черепа и мягкие ткани и воздействует на глубокие нервные центры, периферические нервы, головной и спинной мозг, недоступные для других способов стимуляции.

Традиционно этот вид воздействия используется при восстановлении после инсульта, для лечения депрессий, шизофрении, посттравматического стресса, маниакальных синдромов и других психических заболеваний. Применяется также при лечении нервной системы: невропатических болей, мигрени, болезни Паркинсона, эпилепсии и т.д.

Поскольку эффекты ТЭС-терапии имеют системный механизм, они характеризуются гомеостатической направленностью и проявляются в комплексе. ТЭС-терапию выгодно отличают: высокая эффективность и повторяемость результатов; неинвазивность и простота использования; безопасность и отсутствие побочных эффектов; ограниченное число противопоказаний; высокая рентабельность (за счет сокращения расходов на медикаменты, сокращения сроков лечения, профилактического эффекта); возможность использования в домашних условиях.

POSSIBILITIES OF NON-MEDICINE AND MEDICINAL THERAPIES OF ALERT DISORDERS (literature review)

M.S. TROITSKY, A.R. TOKAREV, M.V. PANSHINA

Tula State University, Medical Institute, str. Boldina, 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The review describes psycho-vegetative disorders, which, along with panic, phobic, obsessive-compulsive and stressor post-traumatic disorders, represent anxiety disorders. The pathophysiological mechanisms that underlie the diverse clinical manifestations of these disorders are shown in detail. The dependence of the course of their symptoms on the phases of stress, participation in its formation of synthetic and katatoxic mechanisms of adaptation, providing control of vital functions of such complex systems as the human body is shown. The drug and non-pharmacological approaches to the treatment of anxiety disorders are characterized. The drug approach is based on the use of selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, benzodiazepines and nonbenzodiazepine drugs. The characteristic of transcranial electrostimulation as a basis of not medicament therapy is given. Its mechanisms of action, the possibility of combined use with drugs have been determined. The devices for carrying out transcranial electrostimulation are characterized. Indications for the use of such a non-medicinal method as transcranial magnetic stimulation have been determined.

Key words: anxiety disorders, transcranial electrostimulation, psychovegetative disorders, selective serotonin reuptake inhibitors, benzodiazepines, nonbenzodiazepine preparations.

Литература

1. Агасаров Л.Г., Зилов В.Г., Беляева Е.А. Возможности немедикаментозной коррекции профилактических и лечебных мероприятий при табачной зависимости (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/8-2.pdf> (дата обращения: 14.09.2016). DOI: 12737/21555.

References

1. Agasarov LG, Zilov VG, Belyaeva EA. Vozmozhnosti nemedikamentoznoy korrektsii profilakticheskikh i lechebnykh meropriyatiy pri tabachnoy zavisimosti (kratkiy obzor literatury) [The possibilities of non-pharmacological correction of preventive and curative measures in case of tobacco dependence (a brief review of the literature)]. Vest-nik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Sep 14];3 [about 5 p.]. Rus-

2. Азимова Ю.Э. Рациональная терапия психовегетативных расстройств в обще-медицинской практике // Терапия. 2017. Т. 18, №8. С. 35–39.

3. Ануфриев А.С., Еськов В.М., Назин А.Г., Полушин 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.

4. Арушанян Э.Б., Мастягина О.А., Мастягин С.С., Попова А.П. Некоторые особенности влияния тофизопама и экстракта валерианы на память и тревожность у человека // Клин. Экспер. фармакол. 2004. Vol. 67, №6. Р. 23–25.

5. Атлас Е.Е., Киреев С.С., Купеев В.Г. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf> (дата обращения: 17.05.2017).

6. Борисова О.А., Беляева Е.А. Транскраниальная электростимуляция в восстановительном лечении ревматоидного артрита (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5234.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). DOI: 10.12737/13367.

7. Брагинский М.Я., Буров И.В., Голушков В.Н., Добрынин Ю.В., Дрозжин Е.В., Еськов В.М., Еськов В.В., Козлова В.В., Куяров А.А., Пашнин А.С., Филатова О.Е., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Шумилов С.П. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Самара, 2011. Том IX.

8. Восстановительная медицина: монография / Под ред. Хадарцева А.А., Гонтарева С.Н., Еськова В.М. Тула: ТулГУ-Белгород: ЗАО "Белгородская областная типография", 2010. Т. I. 298 с.

sian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/8-2.pdf>. DOI: 12737/21555.

2. Azimova YuE. Ratsional'naya terapiya psikhovegetativnykh rasstroystv v obshche-meditsinskoy praktike [Rational therapy of psycho-vegetative disorders in general medical practice]. Terapiya. 2017;18(8):35-9. Russian.

3. 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.

4. Arushanyan EB, Mastyagina OA, Mastyagin SS, Popova AP. Nekotorye osobennosti vliyaniya tofizopama i ekstrakta valeriany na pamyat' i trevozhnost' u cheloveka [Some features of the influence of tofizopam and valerian extract on memory and anxiety in humans]. Klin. eksper. farmakol. 2004;67(6):23-5. Russian.

5. Atlas EE, Kireev SS, Kupeev VG. Lazerofores serotonin i transkranial'naya elektrostimulyatsiya pri psikhoemotsional'nom stresse (kratkoe soobshchenie) [Laser serotonin and transcranial electrostimulation in case of psychoemotional stress (short message)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 May 17];2[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf>.

6. Borisova OA, Belyaeva EA. Transkranial'naya elektrostimulyatsiya v vosstanovitel'nom lechenii revmatoidnogo artrita (nauchnyy obzor literatury) [Transcranial electrostimulation in the rehabilitative treatment of rheumatoid arthritis (scientific literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Sep 28];3[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5234.pdf>. DOI: 10.12737/13367

7. Braginskiy MYa, Burov IV, Golushkov VN, Dobrynin YuV, Drozhzhin EV, Es'kov VM, Es'kov VV, Kozlova VV, Kuyarov AA, Pashnin AS, Filatova OE, Filatov MA, Filatova DYu, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Shumilov SP. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine [System analysis, management and processing of information in biology and medicine]. Samara; 2011. Vol. IX. Russian.

8. Vosstanovitel'naya meditsina [Reconstructive Medicine]: monografiya. Pod red. Khadartseva A.A., Gontareva S.N., Es'kova V.M. Tula: TulGU-Belgorod: ZAO "Belgorodskaya oblastnaya tipografiya"; 2010. Vol. I. Russian.

9. Восстановительная медицина: монография / Под ред. Хадарцева А.А., Гонтарева С.Н., Крюковой С.В. Тула: ТулГУ-Белгород: ЗАО "Белгородская областная типография", 2010. Т. II. 264 с.

10. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2017).

11. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.

12. 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.

13. Еськов В.М., Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хрупачев А.Г., Гонтарев С.Н., Нифонтова О.Л., Полухин В.В., Попов Ю.М., Хадарцева К.А., Балтиков А.Р., Вечканов И.Н., Гацко Ю.С., Грачев Р.В., Дерпак В.Ю., Долгушин А.Е., Каменев Л.И., Корчина И.В., Кострубина В.А., Кошевой О.А., Курзина С.Ю., Папшев В.А., Русак С.Н., Ушаков В.В., Чуксеева Ю.В., Еськов В.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2010. Т. 2. 456 с.

14. Жеребцова В.А., Симонова Е.Н. Биоинформационная значимость транскраниальной магнитной стимуляции // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №4. С. 11–12.

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

16. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения: 14.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3

9. Vosstanovitel'naya meditsina [Reconstructive Medicine]: monografiya. Pod red. Khadartseva A.A., Gontareva S.N., Kryukovoy S.V. Tula: TulGU-Belgorod: ZAO "Belgorodskaya oblastnaya tipografiya"; 2010. T. II. Russian.

10. Gladkikh PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniyal'naya elektrostimulyatsiya v sochetanii s aminalonom pri psikhoemotsional'nom stresse (krat-koe soobshchenie) [Transcranial electrostimulation in combination with amination at psychoemotional stress (short message)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie[internet]. 2017[cited 2017 Nov 21];4[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.

11. Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdisteroids and fertility factors as activators of syntoxic programmes of coping]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-4. Russian.

12. 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 fractal description of man and human]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.

13. Es'kov VM, Leonov BI, Khadartsev AA, Pototskiy VV, Filatova OE, Fudin NA, Khrupachev AG, Gontarev SN, Nifontova OL, Polukhin VV, Popov YuM, Khadartseva KA, Baltikov AR, Vechkanov IN, Gatsko YuS, Grachev RV, Derpak VYu, Dolgushin AE, Kameney LI, Korchina IV, Kostrubina VA, Koshevoy OA, Kurzina SYu, Papshev VA, Rusak SN, Ushakov VV, Chukseeva YuV, Es'kov VV. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2010. T. 2. Russian.

14. Zherebtsova VA, Simonova EN. Bioinformatsionnaya znachimost' transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii [Bioinformational significance of transcranial magnetic stimulation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;4:11-2. Russian.

15. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

16. Ivanov DV, Khadartsev AA, Fudin NA. Kletochnye tekhnologii i transkraniyal'naya elektrostimulyatsiya v sporte [Cell technologies and transcranial electrostimulation in sports]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 14];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT>

.24947719.

/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3. 24947719.

17. Карасева Ю.В., Гусак Ю.К., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Антисвертывающие и антиокислительные системы в механизмах адаптации у женщин. В сборнике: ПЕРСПЕКТИВЫ ВУЗОВСКОЙ НАУКИ к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 23–39.

17. Karaseva YuV, Gusak YuK, Khadartseva KA, Pan'shina MV. Antisvertvyayushchie i antiokislitel'nye sistemy v mekhanizmax adaptatsii u zhenshchin [Anti-coagulant and antioxidant systems in mechanisms of adaptation in women]. In the collection: PERSPECTIVES OF UNIVERSITY SCIENCE to the 25th anniversary of the university medical education and science of the Tula region (the collection of works). Tula; 2016. Russian.

18. Кескин А., Лядов К.В., Агасаров Л.Г. Оригинальный способ транскраниальной электростимуляции в лечении больных с дорсопатией // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 204–206.

18. Keskin A, Lyadov KV, Agasarov LG. Original'nyy sposob transkraniyal'noy elektrostimulyatsii v lechenii bol'nykh s dorsopatiey [The original method of transcranial electrostimulation in the treatment of patients with dorsopathy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:204-6. Russian.

19. Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / Под общ. ред. Н. П. Бехтеревой. М.: АСТ; СПб.: Сова; Владимир: ВКТ, 2008. 464 с.

19. Lechebnaya elektricheskaya stimulyatsiya mozga i nervov cheloveka [Therapeutic electrical stimulation of the brain and nerves of man]. Edited by N.P. Bekhterevoy. Moscow: AST; SPb.: Sovo; Vladimir: VKT; 2008. Russian.

20. Лобзин Ю.В., Еськов В.М., Морозов В.Н., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Яшин А.А., Гонтарев С.Н., Хадарцева К.А., Иванов Д.В., Антонишкис Ю.А., Зуев В.М., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Субботина Т.И., Гусак Ю.К., Яшин С.А., Морозова В.И., Савин Е.И. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III. / Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонтарева С.Н. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. 186 с.

20. Lobzin YuV, Es'kov VM, Morozov VN, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Pototskiy VV, Yashin AA, Gontarev SN, Khadartseva KA, Ivanov DV, Antonishkis YuA, Zuev VM, Darmogray VN, Karaseva YuV, Subbotina TI, Gusak YuK, Yashin SA, Morozova VI, Savin EI. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii. Tom III. [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology. Volume III.]. Edited by Khadartseva A.A., Nesmeyanova A.A., Gontareva S.N. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2012. Russian.

21. Наумова Э.М., Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Паньшина М.В. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 8-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf> (дата обращения: 10.06.2016). DOI: 10.12737/20082.

21. Naumova EM, Khadartseva KA, Belyaeva EA, Pan'shina MV. Kriterii sochetannogo primeneniya medikamentoznykh i ne medikamentoznykh metodov lecheniya v klinicheskoy praktike Tul'skoy i Surgutskoy nauchnykh shkol (obzor literatury) [Criteria of the combined use of medicamentous and non-medicinal methods of treatment in the clinical practice of the Tula and Surgut scientific schools (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Oct 10];2[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>. DOI: 10.12737/20082.

22. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Стресс и фертильность. Возможности коррекции (литературный обзор материалов тульской научной школы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 8-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-6.pdf> (дата обращения: 14.03.2017). DOI: 10.12737/25102.

22. Pan'shina MV, Khadartseva KA. Stress i fertilit'nost'. Vozmozhnosti korrektsii (literatur-nyy obzor materialov tul'skoy nauchnoy shkoly) [Stress and fertility. The possibilities of correction (a literary review of the materials of the Tula scientific school)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Mar 14];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-6.pdf>. DOI: 10.12737/25102.

23. Парахонский А.П., Рубцовенко А.В. Транскраниальная электростимуляция защитных механизмов мозга // Современные наукоёмкие технологии. 2008. №2. С. 75.

24. Протасова О.В. Механизм действия транскраниальной электростимуляции при вертеброгенном болевом синдроме с позиций теории о функциональных системах // Вятский медицинский вестник. 2001. №1. С. 61–64.

25. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-26. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf> (дата обращения: 15.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719

26. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: сборник статей в 2-х т. / Под ред. д.м.н., проф. В.П. Лебедева. 2-е изд. СПб., 2005. Т.1. 528 с.

27. Троицкий М.С. Стресс и психопатология (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf> (дата обращения: 11.11.2016). DOI: 10.12737/22635.

28. Филатова Е.С., Алексеев В.В., Эрдес Ш.Ф. Болевой синдром при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2011. №6. С. 32–35.

29. 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.

30. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с.

31. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования

23. Parakhonskiy AP, Rubtsovenko AV. Transkraniyal'naya elektrostimulyatsiya zashchitnykh mekhanizmov mozga [Transcranial electrostimulation of the defense mechanisms of the brain]. Sovremennyye naukoemkie tekhnologii. 2008;2:75. Russian.

24. Protasova OV. Mekhanizm deystviya transkraniyal'noy elektrostimulyatsii pri vertebrogen-nom bole-vom sindrome s pozitsiy teorii o funktsional'nykh sistemakh [The mechanism of action of transcranial electrostimulation in vertebrogenic pain syndrome from the positions of the theory of functional systems]. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2001;1:61-4. Russian.

25. Tokarev AR, Khadartsev AA. Apparatno-programmnyy metod vyyavleniya professional'nogo stressa i vozmozhnost' ego korrektsii metodom transkraniyal'noy elektrostimulyatsii (krat-koe soobshchenie) [The hardware-software method for identifying occupational stress and the possibility of its correction by transcranial electrostimulation (short message)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017 [cited 2017 Dec 15];4[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719

26. Transkraniyal'naya elektrostimulyatsiya. Eksperimental'no-klinicheskie issledovaniya: sbornik statey v 2-kh t. [Transcranial electrostimulation. Experimental-clinical studies: a collection of articles in 2 volumes.]. Pod red. d.m.n., prof. V.P. Lebedeva. 2-e izd. SPb.; 2005. T.1. Russian.

27. Troitskiy MS. Stress i psikhopatologiya (literaturnyy obzor) [Stress and psychopathology (literary review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Nov 11];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf>. DOI: 10.12737/22635.

28. Filatova ES, Alekseev VV, Erdes ShF. Bolevoy sindrom pri revmatoidnom artrite [Rheumatoid arthritis syndrome]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2011;6:32-5. Russian.

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

30. Khadartsev AA. Izbrannyye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdeystviya v rehabilitatsionno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine [Selected technologies of non-medicamentous effects in rehabilitation-restorative and sports medicine]. Pod red. N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.

31. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsipov funktsionirovaniya slozh-

сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410

32. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Паньшина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

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

34. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопсихология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

35. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.

36. Хритинин Д.В., Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

37. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf> (дата обращения: 06.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556.58821996.

nykh sistem, sistem tret'ego tipa [The five principles of the functioning of complex systems, systems of the third type]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Mar 25];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410

32. Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, Khadartseva KA, Karaseva YuV, Khromushin VA, Granatovich NN, Gusak YuK, Chukseeva YuV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve: monografiya [Medico-biological aspects of rehabilitation and recovery technologies in obstetrics: monograph]. Edited by Khadartsevoy K.A. Tula: ООО «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.

33. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Gordeeva AYU. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizaadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs, as models of disadaptation in women with a disrupted reproductive cycle]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(chast' 2):359-65. Russian.

34. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [Pathophysiology of stress as the balance of the stressogenic and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

35. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YuV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa [Depression of antistress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

36. Khritinin DV, Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Khadartsev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstroystva v reabilitologii (diagnostika i korrektsiya): Monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction): Monograph]. Tula; 2003. Russian.

37. Khromushin VA, Gladkikh PG, Kupeev VG. Transkranial'naya elektrostimulyatsiya i aminalon v lechenii psikhoemotsional'nogo stressa u nauchnykh rabotnikov [Transcranial electrostimulation and aminalon in the treatment of psychoemotional stress in scientists]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 06];4[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556.58821996.

38. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J., Moller H.J. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2012. Vol. 16, №2. P. 77–84.

39. Cho S., Chu M.K. Risk Factors of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine // *Curr. Pain Headache Rep.* 2015. Vol. 19. P. 465.

40. Cottraux J., Note I.D., Cungi C., Legeron P., Heim F., Chneiweiss L., Bernard G., Bouvard M. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia // *Br. J. Psychiatry.* 1995. Vol. 167, №5. P. 635–641.

41. Epidemiology of anxiety disorders. M.B. Stein and T. Steckler (eds.). Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment, current topics in behavioral neurosciences 2 / Kessler R.C., Ruscio A., Shear K. [et al.], 2009.

42. Goldberg H.L., Finnerty R.J. Comparative efficacy of tofisopam and placebo // *Am. J. Psychiatry.* 1979. Vol. 136, №2. P. 196–199.

43. Lee S.T., Park J.H., Kim M. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist, buspirone hydrochloride, in migraineurs with anxiety: a randomized, prospective, parallel group, double-blind, placebo-controlled study // *Headache.* 2005. Vol. 45, №8. P. 1004–1011.

44. Mitsikostas D.D., Gatzonis S., Thomas A., Ilias A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurol // Scand.* 1997. Vol. 96, №4. P. 247–251.

45. Nazari H., Yari F., Jariani M., Marzban A., Birgandy M. Premenstrual syndrome: a single-blind study of treatment with buspirone versus fluoxetine. *Arch. Gynecol // Obstet.* 2013. Vol. 287, №3. P. 469–472.

46. Romera I., Fernandez-Perez S., Montejo A.L., Caballero F., Caballero L., Arbesu J.A., Delgado-Cohen H., Desai D., Polavieja P., Gilaberte I. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status // *J. Affect Disord.* 2010. Vol. 127, №1–3. P. 160–168.

47. Tack J., Janssen P., Masaoka T., Farre R., Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10, №11. P. 1239–1245.

48. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. F10-F19.

38. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J., Moller H.J. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2012;16(2):77-84.

39. Cho S, Chu MK. Risk Factors of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* 2015;19:465.

40. Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chneiweiss L, Bernard G, Bouvard M. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br. J. Psychiatry.* 1995;167(5):635-41.

41. Kessler RC, Ruscio A, Shear K, et al. Epidemiology of anxiety disorders. M.B. Stein and T. Steckler (eds.). Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment, current topics in behavioral neurosciences 2; 2009.

42. Goldberg HL, Finnerty RJ. Comparative efficacy of tofisopam and placebo. *Am. J. Psychiatry.* 1979;136(2):196-9.

43. Lee ST, Park JH, Kim M. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist, buspirone hydrochloride, in migraineurs with anxiety: a randomized, prospective, parallel group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2005;45(8):1004-11.

44. Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, Ilias A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurol. Scand.* 1997;96(4):247-51.

45. Nazari H, Yari F, Jariani M, Marzban A, Birgandy M. Premenstrual syndrome: a single-blind study of treatment with buspirone versus fluoxetine. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;287(3):469-72.

46. Romera I, Fernandez-Perez S, Montejo AL, Caballero F, Caballero L, Arbesu JA, Delgado-Cohen H, Desai D, Polavieja P, Gilaberte I. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. *J. Affect Disord.* 2010;127(1-3):160-8.

47. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farre R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(11):1239-45.

48. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. F10-F19.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 615.22:616-092.9

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15943

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НИФЕДИПИНА В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

Л.Л. КВАЧАХИЯ, В.К. ШОРМАНОВ

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»,
ул. К. Маркса д.3, г. Курск, 305041, Россия*

Аннотация. Нифедипин – лекарственное средство, широко применяющееся в медицинской практике в качестве блокатора медленных кальциевых каналов и обладающее токсическими свойствами по отношению к теплокровным организмам. Токсичность данного вещества и наличие случаев смертельного отравления нифедипином определяет его судебно-химическое значение.

Важной задачей судебно-химического исследования является выявление органов и биожидкостей, в которых отравляющее вещество присутствует в наибольших количествах.

С этой целью было проведено изучение особенностей распределения нифедипина в организме всеядных теплокровных животных (крысы) после внутрижелудочного введения половинной летальной дозы отравляющего вещества. Изолирование нифедипина из органов, их содержимого и биожидкостей животных проводили ацетоном в режиме двукратного настаивания (по 45 минут на каждом этапе) при массовом соотношении изолирующей жидкости и биоматрицы 2:1.

Очистку извлечённого соединения осуществляли хроматографией в колонке «Силасорб С-18» 30 мкм (элюент – ацетонитрил-вода (7:3 по объёму). Для идентификации и количественного определения исследуемого соединения использовали методы тонкослойной хроматографии, газовой хроматографии в сочетании с масс спектрометрией и УФ-спектрофотометрии.

Присутствие наибольших количеств исследуемого вещества зафиксировано в желудке с содержимым, тонком кишечнике с содержимым, мышцах, селезёнке и печени. Полученные результаты позволяют рекомендовать данные органы в качестве основных объектов судебно-химических экспертиз при отравлении нифедипином.

Ключевые слова: нифедипин, распределение в организме, судебно-химический анализ.

Нифедипин (2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат) является антагонистом ионов кальция и оказывает сосудорасширяющее, отрицательное инотропное действие, уменьшает потребность миокарда в кислороде, а также обладает слабой антиаритмической активностью [1,2,5].

По физическим свойствам нифедипин – желтый кристаллический порошок с температурой плавления 172-174°C, очень хорошо растворимый в хлороформе, практически нерастворимый в воде и трудно растворимый в этаноле [2,7].

Данное вещество токсично для теплокровных животных и человека. Его LD_{50} при внут-

рижелудочном введении лабораторным животным составляет 1022 мг/кг. Известны случаи летального отравления людей нифедипином при ошибочном приёме, завышении доз в процессе лечения или с целью самоубийства. Отмечены многочисленные летальные отравления нифедипином людей на территории Российской Федерации и за рубежом [6,7,9].

Токсические свойства, широкое применение нифедипина, наличие случаев летального отравления делают его потенциальным объектом судебно-химического исследования. Для изолирования нифедипина из трупного материала описано использование классических методов, которые не позволяют достичь высо-

кой степени изолирования рассматриваемого вещества (степень извлечения 7-30%) и относительно малочувствительны [3,5].

Для определения органов и биожидкостей – наиболее целесообразных объектов исследования при экспертизе случаев отравления – необходимо предварительное изучение на лабораторных животных особенностей распределения отравляющего вещества в организме теплокровных

Цель исследования – изучение характера распределения нифедипина в организме всеядных теплокровных (крысы) при летальном отравлении, вызванного введением отравляющего агента в желудок.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – субстанция нифедипина с содержанием основного вещества не менее 99,9%, соответствующая НД.

В ходе экспериментов использовались крысы породы *Wistar* (возраст – 4 месяца, масса – 230-245 г), из которых были сформированы 5 опытных групп и 1 контрольная, в каждую из которых входило по 5 особей. Животным опытных групп через пластмассовый зонд вводили рассматриваемое вещество в желудок в виде водной суспензии в количестве 1022 мг на 1 кг массы крысы (LD_{50} при пероральном введении). После того, как животные погибали, их трупы подвергались вскрытию, одинаковые биологические объекты (органы или биожидкости), взятые от погибших особей внутри каждой из групп, объединяли и исследовали на наличие в них нифедипина. Параллельно подобным образом исследовали органы и биожидкости животных контрольной группы.

В качестве аналитических методов рассмотрены *тонкослойная хроматография* (ТСХ), электронная спектрофотометрия и *газовой хроматографии и масс спектрометрии* (ГХ-МС), так как применение инструментальных видов колоночной хроматографии в анализе нифедипина известно из литературных источников [8,10-12].

Схема изолирования. В каждом случае определенное количество измельченного (средние размеры частиц 0,2-0,4 см) паренхиматозного или полого органа, содержимого полого органа или биожидкости заливали количеством ацетона, в два раза (по массе) превышавшем количество биологического объекта. Смесь биоматериала с изолирующим агентом выдерживали в течение получаса, периодически перемешивая.

По истечении указанного времени жидкую часть смеси (ацетоновое извлечение) отделяли от твердого остатка, а процесс настаивания повторяли в описанном выше режиме. Первое и второе ацетоновые извлечения сливали в одну выпарительную чашку, растворитель и остатки воды испаряли в токе воздуха (температурный интервал 18-22°C) до получения сухого остатка [4,5].

Очистка извлеченного соединения. Сухой остаток подвергали обработке 2,1 мл ацетонитрила, прибавляли 0,9 мл воды, получаемый раствор вносили в макроколону сорбента «Силасорб С-18» 30 мкм (размер колонки 120×11 мм. Аналит элюировали из колонки двухкомпонентным полярным элюентом ацетонитрил-вода (7:3). Фракции элюата, истекающего из макроколони (по 2 мл каждая) собирали в градуированные пробирки. Серию фракций с 4 по 6 сливали в выпарительную чашку, а растворители удаляли из чашки, помещая её в поток воздуха комнатной температуры. После удаления растворителей остаток обрабатывали 5-7 мл этанола, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили этанолом до метки (исходный раствор).

В две фарфоровые выпарительные чашки (№1 и №2) вносили по 1,0-4,5 мл исходного раствора и удаляли из него растворитель в потоке воздуха комнатной температуры.

Идентификация в тонком слое сорбента. Остаток, находящийся в чашке №1, обрабатывали небольшими порциями этанола по 0,2-0,3 мл, количественно перенося раствор в виде полосы на линию старта хроматографической пластины «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ. Рядом на линию старта наносили 5-10 мкл 0,08% раствора (в этаноле) вещества-свидетеля. Хроматографировали, используя элюент хлороформ-диоксан (2:8). Получаемые тонкослойные хроматограммы проявляли, облучая их УФ-светом с длиной волны 254 нм. Нифедипин, идентифицировали по величине R_f .

Идентификация и количественное определение с использованием УФ-спектрофотометрии. Часть хроматограммы с находящимся на ней пятном исследуемого вещества вырезали, вносили в градуированную пробирку вместимостью 10 мл и элюировали вещество из сорбента в течение 15 минут 10 мл этанола в режиме периодического перемешивания. Полученный этанольный элюат отделяли в кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм и прово-

дили исследование его светопоглощения в диапазоне длин волн от 200 до 500 нм на спектрофотометре модели СФ-2000. Если оптическая плотность элюата превышала 1,2, его разбавляли этанолом. Количественное определение нифедипина проводили в области 325 нм.

Идентификация методом ГХ-МС. Сухой остаток, находящийся в выпарительной чашке №2, обрабатывали 2 мл трихлорметана. 4 мкл, взятые из полученного раствора, вводили в хроматограф фирмы *Agilent Technologies* (США) модели 6890N с масс-селективным квадрупольным детектором модели 5973N (*Agilent Technologies*). Процесс хроматографирования осуществляли в колонке *DB-1MS (J&WScientific, США)* с неподвижной жидкой фазой диметилполисилоксан (длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки фазы 0,25 мкм). Начальная температура термостата колонки составляла 80°C (задержка на 2 минуты). Температура программировалась от 80°C до 250°C со скоростью 40°C в минуту с выдержкой при конечной температуре 6 минут. Температура инжектора составляла 280°C, температура интерфейса – 300°C. В качестве газа-носителя использовался гелий. Подача газа-носителя производилась со скоростью 39 см/с. Проба вводилась в режиме без деления потока, задержка 3 мин. Фрагментация молекул аналита в ионизационной камере осуществлялась с использованием электронного удара (70 эВ). Обнаружение вещества проводилось в режиме регистрации по полному ионному току (диапазон сканирования 40–550 m/z). Анализируемое соединение идентифицировали как по значению времени удерживания, так и по совпадению его масс-спектра с масс-спектром стандарта на 86% и более.

Результаты и их обсуждение. При идентификации в тонком слое сорбента нифедипин проявлялся на хроматограммах в УФ-свете в виде темных розово-фиолетовых пятен на более светлом общем фоне пластины. Анализируемое вещество идентифицировали на основе совпадения значения его абсолютной *хроматографической подвижности* (R_f) в тонком слое силикагеля со значением R_f вещества-стандарта ($0,85 \pm 0,03$).

По результатам идентификации нифедипина методом УФ-спектрофотометрии отмечается совпадение формы спектральных кривых аналита, извлечённого из биоматриц, а также положения в них максимумов (при 240 и 337 нм) с этими же характеристиками вещества-стандарта.

По величине оптической плотности этанольного элюата, измеренной в области 325 нм, рассчитывали количественное содержание нифедипина, используя уравнение градуировочного графика, которое в настоящем случае имело следующий вид:

$A = 0,062517 \times C + 0,025457$ (коэффициент корреляции 0,99955), в котором A – оптическая плотность фотометрируемого раствора, C – содержание нифедипина в фотометрируемом растворе (мкг/мл). Полученный результат пересчитывали на необходимое количество той или иной биоматрицы.

При исследовании извлечений из биоматриц, взятых от крыс, не получавших нифедипин, установлено отсутствие данного вещества в паренхиматозных и полых органах, их содержимом, а также в крови животных контрольной серии. Измеренное при длине волн 240 нм фоновое поглощение элюатов из участков хроматограмм, по площади и положению относительно линии старта соответствующих анализируемому веществу, не превышало 0,19 единиц оптической плотности для различных биологических объектов в пересчёте на 5 г биоматериала.

В предложенных условиях проведения идентификации сочетанием *газожидкостной хроматографии* (ГЖХ) и масс-селективного детектирования значение времени удерживания нифедипина, извлечённого из биоматериала, совпадало с таковым вещества-стандарта и соответствовало интервалу $9,18 \pm 0,12$ минуты.

При сравнении хроматограмм исследуемого соединения с хроматограммой вещества-стандарта (метод газовой хроматографии и масс-спектрометрии) не наблюдалось присутствие дополнительных пиков и заметного смещения базовой линии в зоне, соответствующей промежутку значений времени удерживания 8,50–9,50 мин.

Сравнение масс-спектров вещества-стандарта и нифедипина, выделенного из биоматриц, показывают, что в масс-спектре стандарта нифедипина, так же как и в масс-спектрах исследуемого вещества, извлечённого из биологических объектов, взятых от отравленных животных, отмечается присутствие сигналов характерных осколков (заряженных частиц), наиболее интенсивными из которых являются частицы с массами (m/Z): 224, 284 и 329. Основным (масса которого принимается за 100%) является осколок с массой 329.

Таблица

Результаты изучения распределения
нифедипина в организме теплокровных (крысы)

Орган или биожи́дкость	Масса ор- ганов (сум- марная для 5 особей), взятая для ис- следования, г	Найдено нифедипина		Метрологические характеристики
		мг в исследуе- мой массе био- логического объекта	мг в 100 г био- логического объекта	
1	2	3	4	5
Почки	7,02	2,090	29,775	$\bar{x}=28,255$
	7,34	1,962	26,736	$S=1,928$
	7,42	2,074	27,955	$S_x=0,862$
	6,85	2,123	30,994	$\Delta x=2,397$
	6,94	1,771	25,516	$\varepsilon=8,48$
Печень	8,33	2,573	30,890	$\bar{x}=33,234$
	8,33	2,745	32,956	$S=3,178$
	8,33	3,130	37,575	$S_x=1,421$
	8,33	2,958	35,513	$\Delta x=3,952$
	8,33	2,410	28,936	$\varepsilon=11,89$
Сердце	3,38	1,041	30,793	$\bar{x}=32,636$
	3,23	1,164	36,023	$S=2,440$
	3,51	1,027	29,249	$S_x=1,091$
	3,62	1,248	34,480	$\Delta x=3,034$
	3,36	1,086	32,336	$\varepsilon=9,30$
Лёгкие	4,50	0,718	15,965	$\bar{x}=17,169$
	4,21	0,774	18,373	$S=1,429$
	4,82	0,813	16,869	$S_x=0,639$
	4,47	0,673	15,061	$\Delta x=1,777$
	4,63	0,893	19,277	$\varepsilon=10,35$
Кровь	8,33	0,334	4,013	$\bar{x}=4,567$
	8,33	0,426	5,114	$S=0,198$
	8,33	0,416	4,995	$S_x=0,088$
	8,33	0,346	4,148	$\Delta x=0,246$
	8,33	0,355	4,263	$\varepsilon=5,38$
Тонкий ки- шечник	8,33	36,894	442,905	$\bar{x}=467,607$
	8,33	41,006	492,273	$S=38,556$
	8,33	34,865	418,549	$S_x=17,243$
	8,33	43,040	516,689	$\Delta x=47,935$
	8,33	38,928	467,319	$\varepsilon=10,25$
Желудок	8,33	3,361	40,349	$\bar{x}=38,797$
	8,33	3,111	37,342	$S=1,916$
	8,33	3,456	41,493	$S_x=0,857$
	8,33	3,002	36,038	$\Delta x=2,383$
	8,33	3,204	38,461	$\varepsilon=6,14$
Содержимое желудка	8,33	48,613	583,593	$\bar{x}=673,928$
	8,33	63,663	764,258	$S=71,177$
	8,33	52,364	628,615	$S_x=31,831$
	8,33	59,913	719,247	$\Delta x=88,491$
	8,33	56,113	673,629	$\varepsilon=13,13$
Мышцы	8,33	3,998	47,996	$\bar{x}=50,556$
	8,33	4,330	51,986	$S=1,786$
	8,33	4,092	49,126	$S_x=0,799$
	8,33	4,186	50,256	$\Delta x=2,221$
	8,33	4,425	53,116	$\varepsilon=4,39$

Результаты определения рассматриваемого соединения в 10 биологических объектах (паренхиматозных органах, полых органах и их содержимом, биожидкостях), взятых от трупов отравленных животных, представлены в табл.

Как видно из табл., нифедипин присутствует в неизменном виде как в органах, так и в крови погибших организмов. Наибольшие количества отравляющего вещества (мг в 100 г органа или биожидкости) обнаруживаются в содержимом желудка ($673,928 \pm 88,491$), тонком кишечнике с содержимым ($467,607 \pm 47,935$) мышцы ($50,556 \pm 2,221$) и желудок ($38,797 \pm 2,383$), несколько меньшие – в селезенке ($36,506 \pm 2,793$), печени ($33,234 \pm 3,952$), сердце ($32,636 \pm 3,034$), почки ($28,255 \pm 2,397$), легкие ($17,169 \pm 0,639$), и крови ($4,567 \pm 0,246$) отравленных животных.

Проведённые исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Изучено распределение нифедипина в организме теплокровных животных (крысы) при введении LD_{50} данного отравляющего вещества в желудок.

2. Показано, что отравляющий агент обнаруживается в значительных количествах в трупах погибших от отравления крыс в неизменном виде.

3. Наибольшие количества нифедипина присутствуют в содержимом желудка ($673,928 \pm 88,491$), тонком кишечнике ($467,607 \pm 47,935$), мышцы ($50,556 \pm 2,221$) и печени ($33,234 \pm 3,952$).

DISTRIBUTION OF NIFEDIPINE IN THE ORGANISM OF WARM-BLOODED ANIMALS

L.L. KVACHAKHIYA, V.K. SHORMANOV

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

Abstract. Nifedipine is a medicinal product widely used in medical practice as a slow calcium channel blocker and possessing toxic properties in relation to warm-blooded organisms. The toxicity of this sub-

stance and the presence of cases of fatal poisoning with nifedipine determine its significance for forensic chemistry.

An important task of a forensic chemical study is to identify the organs and biofluids in which the poison is present in the greatest amount.

To this end, a study was carried out of the distribution of nifedipine in the body of omnivorous warm-blooded animals (rats) after intragastric administration of a half-lethal dose of the poison. Isolation of nifedipine from the organs, their contents, and biofluids of the animals was carried out with acetone in the mode of double infusion (45 minutes at each stage) with a mass ratio of the isolating liquid to the biomatrix 2:1.

Purification of the recovered compound was carried out by chromatography using a 30 μm *Silasorb S-18* column (acetonitrile-water eluent (7:3 by volume)). For determination and quantification of the analyte we used thin layer chromatography, gas chromatography in combination with mass spectrometry (GC-MS), and ultraviolet spectrophotometry.

The largest quantities of the analyte were found in stomach with its contents, in small intestine with intestinal contents, as well as in muscles, spleen and liver. The obtained results make it possible to recommend these organs as the main objects for forensic chemical examination in cases of nifedipine poisoning.

Keywords: nifedipine, distribution in the organism, forensic chemical analysis.

Nifedipine (2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate) is an antagonist of calcium ions, a vasodilator with negative inotropic effect, reducing myocardial oxygen demand and having weak antiarrhythmic activity [1,2,5].

Physically, nifedipine is yellow crystalline powder with a melting point of 172–174 °C, very soluble in chloroform, almost insoluble in water and sparingly soluble in ethanol [2,7].

This substance is toxic to warm-blooded animals and man. Its LD_{50} after intragastric administration to laboratory animals is 1022 mg/kg. There are recorded cases of fatal poisoning of people with nifedipine as a result of maladministration or overdosing in the process of treatment, or for committing suicide. Numerous cases of fatal nifedipine poisoning of people have been recorded both in the Russian Federation and abroad [6,7,9].

Toxic properties and widespread application of nifedipine, as well as the available records of fatal poisoning cases make it a potential object of forensic chemical research. Classical methods of isolating nifedipine from cadaveric material have been described which do not allow to achieve a high degree of isolation of the substance in question (recovery – 7–30%) and are relatively insensitive [3,5].

To determine which organs and biofluids could be the most appropriate objects for examination of poisoning cases, it is necessary to conduct on laboratory animals a preliminary study of peculiarities of the toxic substance's distribution in the organism of warm-blooded animals.

Purpose of the study is analyzing the character of distribution of nifedipine in the organism of warm-blooded omnivores (rats) after fatal poisoning caused by delivering the toxic agent into the stomach.

Materials and methods. The object of research is nifedipine (substance) with basic component content not less than 99.9%, in correspondence with the product specification file.

Experiments were carried out on *Wistar* rats (age – 4 months, weight – 230–245 g), of which there were formed five experimental groups and one control group, each of which consisted of five animals. The animals in the experimental groups received the analyte intragastrically through a plastic tube in an aqueous suspension in the amount of 1022 mg per kg weight of rat (oral LD_{50}). After the animals died, their bodies were subjected to autopsy, identical biological objects (bodies or biofluids) taken from the dead animals within each group were pooled and assayed for nifedipine. Biofluids and organs of animals in the control group were also examined in the same way.

The applied analytical methods included *thin layer chromatography* (TLC), electron spectrophotometry, and *gas chromatography and mass spectrometry* (GC-MS), as the use of instrumental types of column chromatography in analysis of nifedipine is known from the literature [8,10–12].

Isolation procedure. In each case, a certain amount of morselized (average fragment size of 0.2–0.4 cm) parenchymal or hollow organ, contents of a hollow organ, or biofluid was put in the amount of acetone twice (by weight) exceeding the amount of the biological object. The mixture of biomaterial and isolating agent was kept for half an hour with intermittent stirring. After the specified time the liquid portion of the mixture (acetone extract) was separated from the solid residue, and the infusion process was repeated in the mode described above. The first and second acetone extracts were poured into one dish, and the solvent and the remaining water were evaporated in an air

stream (temperature interval 18–22 °C) until solids were obtained [4, 5].

Purification of the extracted compound. The solids were treated with 2.1 ml of acetonitrile, then 0.9 ml of water was added, and the resulting solution was put into a 30 µm *Silasorb C-18* sorbent macrocolumn (column size 120×11 mm). The analyte was eluted from the column using binary polar acetonitrile–water eluent (7:3). Fractions of the eluate flowing from the macrocolumn (2 ml each) were collected into graduated tubes. Fractions 4 to 6 were poured into an evaporating dish, and the solvents were removed from the dish by means of placing it in a room temperature air stream. After removal of the solvents, the solids were treated with 5–7 ml of ethanol, quantitatively transferred to a 100 ml capacity volumetric flask and made up to the mark with ethanol (initial solution).

The initial solution was put into two porcelain evaporating dishes (No. 1 and No.2), about 1.0–4.5 ml each, and the solvent was removed from it in room temperature air stream.

Determination in a thin layer of sorbent. The solids in dish No. 1 were treated with small portions of ethanol (0.2–0.3 ml), and the solution was quantitatively transferred in the form of a stripe onto the start line of a *Sorbfil PTSH-AF-A-UF* chromatographic plate. Next to the start line there was applied 5–10 ml of 0.08% solution (in ethanol) of the tracking substance. Chromatography was carried out using dioxane and chloroform (2:8) as eluent. The resulting thin-layer chromatograms were stained by irradiation with UV-light of wavelength 254 nm. Nifedipine was identified by the *R_f* value.

Determination and quantification by UV spectrophotometry. The part of chromatogram with the spot of the analyte on it was cut out, put into a 10 ml capacity graduated test tube, and the substance was eluted from the sorbent for 15 minutes with 10 ml of ethanol with intermittent mixing. The resulting ethanol eluate was collected into a quartz cuvette with an optical path length of 10 mm, and a study of its light absorbance was conducted in the wavelength range from 200 to 500 nm using an SF-2000 spectrophotometer. If the optical density of the eluate exceeded 1.2, it was diluted with ethanol. Quantification of nifedipine was performed at 325 nm.

Determination by GC-MS. The solids in evaporating dish No. 2 were treated with 2 ml of trichloromethane. 4 µl of the resulting solution was injected into 6890N (*Agilent Technologies*, USA) chromatograph system with 5973N (*Agilent Technologies*) quadrupole mass selective detector. The chromatographic process was carried out in DB-

1MS (*J & WScientific*, USA) column with dimethylpolysiloxane liquid stationary phase (column length 30 m, internal diameter 0.25 mm, phase film thickness 0.25 mm). The starting temperature of the column oven was 80°C (2 minute delay). The temperature was programmed to change from 80°C to 250°C at a rate of 40°C per minute and to hold at the final temperature for 6 minutes. The injector temperature was 280°C, the interface temperature – 300°C. Helium was used as the carrier gas. The carrier gas was supplied at a speed of 39 cm/s. The sample was injected in splitless mode, with 3 min delay. Fragmentation of analyte molecules in the ionization chamber was performed using electron ionization (70 eV). Detection of the substance was carried out in the mode of registration by total ion current (scan range 40–550 *m/z*). The analyte was identified both by the value of retention time and by the coincidence of its mass spectrum with the mass spectrum of the standard by 86% or more.

Results and discussion. When identified in a thin layer of sorbent, nifedipine showed up in the chromatograms under UV light as dark pink-purple spots on a lighter overall background of the plate. The analyte was identified by the match of its *chromatographic mobility (R_f)* in a thin layer of silica gel to the *R_f* value of the standard substance (0.85±0.03).

The results of identification of nifedipine by UV spectrophotometry indicated that the shape of spectral curves of the analyte extracted from biomatrices and the position of their maxima (at 240 and 337 nm) matched the same characteristics of the standard substance.

The value of the ethanol eluate absorbance measured in the region of 325 nm was used to calculate the quantitative content of nifedipine using the equation of the calibration curve, which in this case had the following form: $A = 0.062517 \cdot C + 0.025457$ (correlation coefficient 0.99955), wherein *A* – absorbance of the photometrically scanned solution, *C* – the content of nifedipine in the photometrically scanned solution (µg/ml). The obtained result was calculated in terms of the required amount of this or that biomatrix.

A study of extracts from biomatrix taken from rats which had not received nifedipine revealed the absence of the substance in parenchymal and hollow organs and their contents, as well as in the blood of the control group animals. Measured at the wavelength of 240 nm, the background absorbance of the eluates from the portions of chromatograms corresponding to the analyte in their size and position in relation to the start line did not

exceed 0.19 absorbance units for different biological objects, calculated for 5 g of biomaterial.

Table

The results of the study of nifedipine distribution in the organism of warm-blooded animals (rats)

Organ or biofluid	Weight of the organs (total for 5 specimens) taken for the study, g	Amount of nifedipine found		Metrological characteristics
		mg in the studied weight of the biological object	mg per 100 g of the biological object	
1	2	3	4	5
Kidneys	7.02	2.090	29.775	$x = 28.255$
	7.34	1.962	26.736	$S = 1.928$
	7.42	2.074	27.955	$Sx = 0.862$
	6.85	2.123	30.994	$\Delta x = 2.397$
	6.94	1.771	25.516	$\varepsilon = 8.48$
Liver	8.33	2.573	30.890	$x = 33.234$
	8.33	2.745	32.956	$S = 3.178$
	8.33	3.130	37.575	$Sx = 1.421$
	8.33	2.958	35.513	$\Delta x = 3.952$
	8.33	2.410	28.936	$\varepsilon = 11.89$
Heart	3.38	1.041	30.793	$x = 32.636$
	3.23	1.164	36.023	$S = 2.440$
	3.51	1.027	29.249	$Sx = 1.091$
	3.62	1.248	34.480	$\Delta x = 3.034$
	3.36	1.086	32.336	$\varepsilon = 9.30$
Lungs	4.50	0.718	15.965	$x = 17.169$
	4.21	0.774	18.373	$S = 1.429$
	4.82	0.813	16.869	$Sx = 0.639$
	4.47	0.673	15.061	$\Delta x = 1.777$
	4.63	0.893	19.277	$\varepsilon = 10.35$
Blood	8.33	0.334	4.013	$x = 4.567$
	8.33	0.426	5.114	$S = 0.198$
	8.33	0.416	4.995	$Sx = 0.088$
	8.33	0.346	4.148	$\Delta x = 0.246$
	8.33	0.355	4.263	$\varepsilon = 5.38$
Small intestine	8.33	36.894	442.905	$x = 467.607$
	8.33	41.006	492.273	$S = 38.556$
	8.33	34.865	418.549	$Sx = 17.243$
	8.33	43.040	516.689	$\Delta x = 47.935$
	8.33	38.928	467.319	$\varepsilon = 10.25$
Stomach	8.33	3.361	40.349	$x = 38.797$
	8.33	3.111	37.342	$S = 1.916$
	8.33	3.456	41.493	$Sx = 0.857$
	8.33	3.002	36.038	$\Delta x = 2.383$
	8.33	3.204	38.461	$\varepsilon = 6.14$
Gastric contents	8.33	48.613	583.593	$x = 673.928$
	8.33	63.663	764.258	$S = 71.177$
	8.33	52.364	628.615	$Sx = 31.831$
	8.33	59.913	719.247	$\Delta x = 88.491$
	8.33	56.113	673.629	$\varepsilon = 13.13$
Muscles	8.33	3.998	47.996	$x = 50.556$
	8.33	4.330	51.986	$S = 1.786$
	8.33	4.092	49.126	$Sx = 0.799$
	8.33	4.186	50.256	$\Delta x = 2.221$
	8.33	4.425	53.116	$\varepsilon = 4.39$

In the proposed conditions of identification using a combination of *gas-liquid chromatography* (GLC) and mass selective detection, the value of

the retention time of nifedipine extracted from the biological material coincided with that of the standard substance, and corresponded to the interval 9.18 ± 0.12 minutes.

Comparison of the chromatograms of the analyte with the chromatogram of the standard substance (by method of gas chromatography and mass spectrometry) did not reveal additional peaks or significant baseline shift in the area corresponding to the retention time interval of 8.50–9.50 m.

Comparison of the mass spectra of the standard substance and of the nifedipine isolated from biomatrices shows that in the mass spectrum of nifedipine standard, as well as in the mass spectra of the analyte extracted from the biological objects taken from the poisoned animals, there are signs of characteristic fragments (charged particles), the most intense of which are particles with the following weights (m/Z): 224, 284 and 329. The main fragment (the weight of which is taken as 100%) is the one with the weight 329.

Results of determination of the analyzed compound in 10 biological objects (parenchymal organs, hollow organs and their contents, biological fluids) taken from cadavers of poisoned animals are presented in the table.

As seen from the table, nifedipine is present in intact form both in organs and in the blood of dead organisms. The greatest amounts of the toxic substance (mg per 100 g of organ or biofluid) are found in gastric contents (673.928 ± 88.491), small intestine and intestinal contents (467.607 ± 47.935), muscles (50.556 ± 2.221) and stomach (38.797 ± 2.383), slightly lower amounts – in spleen (36.506 ± 2.793), liver (33.234 ± 3.952), heart (32.636 ± 3.034), kidneys (28.255 ± 2.397), lungs (17.169 ± 0.639) and blood (4.567 ± 0.246) of the poisoned animals.

The study has led to the following conclusions:

1. The distribution of nifedipine in the organism of warm-blooded animals (rats) has been studied with LD_{50} of the toxic substance administered intragastrically.

2. It has been shown that the poisoning agent is found intact in significant amounts in cadavers of the rats killed by poisoning.

3. The greatest amounts of nifedipine are present in gastric contents (673.928 ± 88.491), small intestine (467.607 ± 47.935), muscles (50.556 ± 2.221) and liver (33.234 ± 3.952).

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М: Новая волна, 2012.

References

1. Mashkovskii MD. Lekarstvennyye sredstva. 16th ed., rev., corr. and ext. Moscow: Novaya volna; 2012.

1216 с.

2. НД 42-11925-01. Нифедипин (субстанция) / На основе письма Департамента Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники. М., 2001. 18 с.

3. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л., Маркелов М.Ю., Конарева Е.Г. Определение нифедипина в биологическом материале // Судебно-медицинская экспертиза. 2011. Т. 54, № 4. С. 31–34.

4. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л., Щербаков Д.П. Химико-токсикологическое определение дилтиазема // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. Т. 58, № 2. С. 39–45.

5. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л. Идентификация нифедипина в биологических жидкостях // Фармация. 2013. Т. 62, № 8. С. 16–19.

6. Aglony M., Cavagnaro F., Rios J.C. A suicide attempt with an oral calcium channel blocker // Veterinary and human toxicology. 2000. Vol. 42, N 2. P. 99–100.

7. Clarke's analysis of drugs and poisons in Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. Vol. 2. 550 p.

8. Determination of nifedipine in human plasma and its use in bioequivalence study / Dai J., Guo Y., Qian G. [et al.] // International journal of pharmaceutics. 2002. Vol. 341, N 1. P. 91–96.

9. Fatal nifedipine ingestions in children / Dougherty T., Lee D.C., Greene T. [et al.] // The Journal of emergency medicine. – 2000. – Vol. 19, N4. – P. 359–361.

10. Najjar T.A., Abou-Auda H.S., Al-Khamis K.I. Liquid chromatographic assay of nifedipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2000. Vol. 22, N 2. P. 241–249.

11. Rahman N., Azmi S.N.H. New spectrophotometric methods for the determination of nifedipine in pharmaceutical formulations // Acta Biochimica Polonica – ENGLISH EDITION. 2005. Vol. 52, N 4. P. 915.

12. Spectrophotometric determination of nifedipine / E. Kalleswarl, R. Vasanthi, S. Prasanth [et al.] // Indian drugs. 2002. Vol. 39, N 11. P. 610–612.

1216 p. Russian.

2. ND 42-11925-01. Nifedipine (substance). Based on the letter of the Department of State Control of Drugs and Medical Devices. Moscow; 2001. 18 p. Russian.

3. Shormanov VK, Kvachakhiya LL, Markelov MY, Konareva EG. Opredeleeniye nifedipina v biologicheskoy material [Determination of nifedipine in the biological material]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2011;54(4);31-4. Russian.

4. Shormanov VK, Kvachakhiya LL, Scherbakov DP. Khimiko-toksikologicheskoye opredeleniye diltiazema [Chemical-toxicological determination of diltiazem]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2015;58(2);39-45. Russian.

5. Shormanov VK, Kvachakhiya LL. Identifikatsiya nifedipina v biologicheskikh zhidkostyakh [Determination of nifedipine in biological fluids]. Farmatsiya. 2013;62(8);16-9. Russian.

6. Aglony M, Cavagnaro F, Rios JC. A suicide attempt with an oral calcium channel blocker. Veterinary and human toxicology. 2000;42(2);99-100.

7. Clarke's analysis of drugs and poisons in оригинале написано так. Может, имелось в виду poisoning? Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2004. Vol. 2.

8. Dai J, Guo Y, Qian G, et al. Determination of nifedipine in human plasma and its use in bioequivalence study. International journal of pharmaceutics. 2002;341(1);91-6.

9. Dougherty T, Lee DC, Greene T, et al. Fatal nifedipine ingestions in children. The journal of emergency medicine. 2000;19(4);359-61.

10. Najjar TA, Abou-Auda HS, Al-Khamis KI. Liquid chromatographic assay of nifedipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2000;22(2);241-9.

11. Rahman N, Azmi SNH. New spectrophotometric methods for the determination of nifedipine in pharmaceutical formulations. Acta Biochimica Polonica – ENGLISH EDITION. 2005;52(4);915.

12. Kalleswarl E, Vasanthi R, Prasanth S, et al. Spectrophotometric determination of nifedipine. Indian drugs. 2002;39(11);610-2.

УДК: 612.822.014.1:577.112

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16014

ЭКСПРЕССИЯ мРНК *HIF-1α* И *HIF-3α*, УРОВЕНЬ НИТРОТИРОЗИНА, цГМФ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ГОМОГЕНАТЕ МОЗГА МОНГОЛЬСКИХ ПЕСЧАНОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Е.С. ЛИТВИНЕНКО*, С.С. КИРЕЕВ**

*Запорожский государственный медицинский университет,
пр-т Маяковского, 26, Запоріжжя, Запорізька, 69000, Украина

**ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Установлено, что моделирование ишемии головного мозга приводит к значительному увеличению экспрессии матрично рибонуклейновой кислоты *hypoxia-inducible factor 1-alpha* и незначительной экспрессии матричная рибонуклейновая кислота *hypoxia-inducible factor 3α* на 4-й день модельной патологии в ткани головного мозга. Курсовая инъекция исследуемых лекарств в течение 4 дней после экспериментальной ишемии приводит к значительному увеличению экспрессии *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*, приводящего к этой глутоксиму этой серии (в 37 раз выше контрольной группы) >селеназа (в 20 раз более высокий контроль) > пирацетам (в 17 раз более высокий контроль) > глутаредоксин (в 15 раз более высокий контроль). Это увеличение экспрессии *hypoxia-inducible factor 1-alpha* увеличивает устойчивость нейронов к гипоксии. Следует отметить, что инъекции глутаредоксина приводили к увеличению матрично рибонуклейновой кислоты экспрессии *hypoxia-inducible factor 3-alpha* по сравнению с контрольными значениями, а селеназа и глутоксим существенно не изменяли экспрессию этого гена. Результаты этих исследований показывают, что по сравнению с животными, обдуманным зверем, группа песчанок с инсультом показала значительное увеличение уровней нитротирозина, *tumor necrosis factor alpha interleukin1β* и снижение уровней *guanine cyclic monophosphate, interleukin-4*. Курс лечения селеназой, глутоксимом и гутаредоксином повышает уровень *interleukin 4* и снижает уровень нитротирозина, *tumor necrosis factor alpha-* и *guanine cyclic monophosphate*. Результаты подтверждают наличие нейропротективных свойств в селеназе, глутоксими и глутаредоксине. Эти свойства были идентифицированы по их способности восстанавливать баланс тиолдисульфида, повышать уровень *interleukin 4* и экспрессию *hypoxia-inducible factor 1-alpha* и снижать высокие уровни нитротирозина и провоспалительных интерлейкинов при ишемическом повреждении.

Ключевые слова: церебральная ишемия, *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*, интерлейкины, циклический гуанозинмонофосфат, нитротирозин, селеназа, глутоксим, глутаредоксин.

Введение. Высокий риск смертности и инвалидизации в результате острой церебральной ишемии диктует необходимость поиска новых подходов фармакологической коррекции данной патологии [1,2,9]. Поиск эффективных нейропротекторов на сегодня идет по двум направлениям: первое это повышение устойчивости нервной ткани к условиям гипоксии и второе ограничение интенсивности оксидативного и нитрозативного стресса, снижение местной воспалительной реакции и последствий ишемии/гипоксии тканей [1,10].

В свете проблемы гипоксии при церебральных патологиях головного мозга, большое значение уделяется регуляторным белкам, которые индуцируются в ответ на гипоксию – белкам семейства *Hypoxia-inducible factor 1-*

alpha (HIFs). Данные белки играют ведущую роль в системном ответе организма на снижение кислорода, и синтезируются в большинстве тканей, а максимальная их экспрессия отмечена в нейронах [11-18].

Гипоксия является фактором, при котором клетки переходят на нитратно-нитритное дыхание с образованием оксида азота (NO), который в условиях оксидативного стресса в нервной ткани образует токсичные активные *дери-ваты пероксинитрит (ONOO⁻)*, ион нитрозония (NO⁺), нитроксил (NO⁻) и диазоттриоксид (N₂O₃), которые являются главными факторами нитрозирующего стресса при ишемии. При фокальной форме ишемии к 3-4 суткам гиперпродукция токсичных форм азота в условиях сохраняющегося оксидативного стресса является результатом

действия индуцибельной NOS, которая интенсивно продуцируется активированными глиальными клетками и клетками воспаления при участии провоспалительных цитокинов, *tumor necrosis factor alpha (TNF- α)*, *interleukin1 β (IL-1 β)* [6].

Факторы *Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α)* и *hypoxia-inducible factor 3-alpha (HIF-3 α)*, которые участвуют в формировании основы долговременной адаптации к гипоксии, а также регуляция гиперпродукции АФА и активности NOS являются перспективными мишенями для разработки стратегии лечения острых нарушений мозгового кровообращения, в генезе которых ведущую роль играет гипоксия. В литературе имеются убедительные данные положительного действия индукторов *Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α)* и ингибиторов NOS по ограничению прогрессирования ишемии мозга [11].

Цель исследования – изучить характер экспрессии *матричной рибонуклеиновой кислоты* (мРНК) *HIF-1 α* и *HIF-3 α* , уровень цитокинов *guanine cyclic monophosphate, interleukin-4. (IL-4)*, *(TNF- α)*, *(IL-1 β)*, нитротирозина и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гомогенате мозга монгольских песчанок с экспериментальной острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне курсового лечения модуляторами системы глутатиона – селеназы, глутоксима и глутаредоксина.

Объекты и методы исследования. Экспериментальная часть выполнена на 60 самцах монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) массой 60-80 г. Животные содержались на стандартном рационе питания и питья с 12 часовым циклом смены света/темноты на протяжении всего эксперимента. Исследования на животных проводились в соответствии с Директивой Европейского Союза 2010/10/63 EU. Экспериментальные группы формировали по 10 особей одинакового веса в группе. Согласно с программой исследования, использовали общепринятую в данное время модель экспериментального острого нарушения мозгового кровообращения – необратимую одностороннюю перевязку общей сонной артерии. Операцию выполняли под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг), путём хирургического доступа выделяли общую сонную артерию, подводили под нее шелковую лигатуру и перевязывали. Для изучения действия препаратов животным вводили селеназу (*Arzneimittel GmbH, Germany*) –

50 мг/кг, глутоксим (ФАРМА-ВАМ, Москва) – 50 мг/кг и глутаредоксин (*Sigma, Aldrich*) – 200 мкл/кг в течение всего срока наблюдения (4 суток). Препараты вводили внутривентриально 1 раз в сутки. Животным контрольной группы на протяжении эксперимента внутривентриально вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Животным группы сравнения по той же схеме вводили пираретам в дозе 500 мг/кг. В качестве интактной группы использовали ложнопериоперированных животных, которым выделяли сонную артерию, но не перевязывали. По окончании эксперимента согласно протоколу исследования, животных наркотизировали тиопенталом натрия (40 мг/кг), декапитировали, вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг.

Исследование биохимических маркеров проводили в гомогенате головного мозга. Мозг промывали в 0,25 М сахарозном буфере (pH 7,4) охлажденном до 2°C и измельчали в 10 кратном объеме этого же буфера, используя гомогенизатор *Silent Crusher S (Heidolph)*. Грубую часть гомогената удаляли путем центрифугирования при 4°C на центрифуге *Eppendorf-5804R* при 3000 об/мин в течение 20 мин. Содержание нитротирозина, цГМФ, IL-4, IL-1 β , TNF- α определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа методом ELISA с использованием тест-наборов («HyCult biotechnology», «e-Bioscience» и «ENZOL») в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями.

Полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени. Для определения уровня экспрессии исследуемых генов использовали амплификатор *CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems* («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) и набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green R-402 («Синтол», Россия). Финальная реакция смеси для амплификации включала краситель SYBR Green, ДНК – полимеразу *SynTaq* с ингибирующими активностью фермента антителами, по 0,2 мкл прямого и обратного специфических праймеров, dNTP – дезоксинуклеозидтрифосфаты, 1 мкл матрицы (кДНК). Реакционную смесь доводили до общего объема 25 мкл добавлением деионизированной H₂O. Специфические пары праймеров (5'-3') для анализа исследуемых и референс генов были подобраны с помощью программного обеспечения *PrimerBlast* (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) и изготовлены фирмой *ThermoScientific, США*. Амплификация происхо-

дила при таких условиях: инициированная денатурация 95°C – 10 мин.; далее 50 циклов: денатурация – 95°C, 15 сек., отжиг праймеров – 58-63°C, 30 сек., элонгация – 72°C, 30 сек. Регистрация интенсивности флуоресценции происходила автоматически в конце стадии элонгации каждого цикла по каналу автоматически *SybrGreen*. В качестве референ-гена для определения относительного значения изменения уровня экспрессии исследуемых генов был использован ген *actin*, *beta* (*Actb*). Нормальность распределения оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова (*D*) и *Shapiro-Wilk* (*W*). Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием критерия *U*-параметра Манна-Уитни. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «*STATISTICA® for Windows 6.0*» (*StatSoft Inc.*, № *AXXR712D833214FAN5*). Все результаты представлены в виде $M \pm m$, где *M* – среднее значение, *m* – ошибка среднего, для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Показатели экспрессии мРНК HIF-1α в гомогенате мозга монгольских песчанок с ОНМК и на фоне лечения ($M \pm m$, n=10)

Группа животных	Экспрессии мРНК HIF-1α, у.е.	
	По отношению к ЛО	По отношению к контролю
Ложно-оперированные	1.00000±0.32381	
ОНМК		1.00000±0.21165
ОНМК+селеназа	0.88749±0.06702	20.36108±1.03035*
ОНМК+глутоксим	1.56550±1.27181	37.89533±7.18197*
ОНМК+глутаредоксин	0.70213±0.13905	15.74745±3.05498*
ОНМК+пирацетам	0.73577±0.30162	17.07044±4.36168*

Примечание: * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе контроля

Результаты и их обсуждение. Анализ экспрессии мРНК HIF-1α и HIF-3α у животных с ОНМК представлен в табл. 1 и 2. Показатели экспрессии мРНК HIF-1α в группах, получавших исследуемые препараты, имеют относительно контроля более высокие цифровые значения, чем соответствующие значения по отношению к ЛО группе. Характер экспрессии мРНК HIF-3α в экспериментальных группах получавших модуляторы ТДС, имеет обратную зависимость – более низкое значение по отношению к контролю и более высокое значение в отношении

ЛО, что может объясняться экспрессией данной изоформы в более раннем гипоксическом периоде.

Таблица 2

Показатели экспрессии мРНК HIF-3α в гомогенате мозга монгольских песчанок с ОНМК и на фоне лечения ($M \pm m$, n=10)

Группа животных	Экспрессии мРНК HIF-3α, уе	
	По отношению к ЛО	По отношению к контролю
Ложно-оперированные	1.00000±0.23806	
ОНМК+селеназа		1.00000±0.08766
ОНМК+глутоксим	0.12623±0.07283	0.08465±0.04886
ОНМК+глутаредоксин	2.66670±0.26479	1.78905±0.17758
ОНМК+пирацетам	9.02424±2.68003	6.05445±1.84938*
ОНМК+пирацетам	1.65044±0.12303	1.10734±0.08257

Примечание: * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе контроля

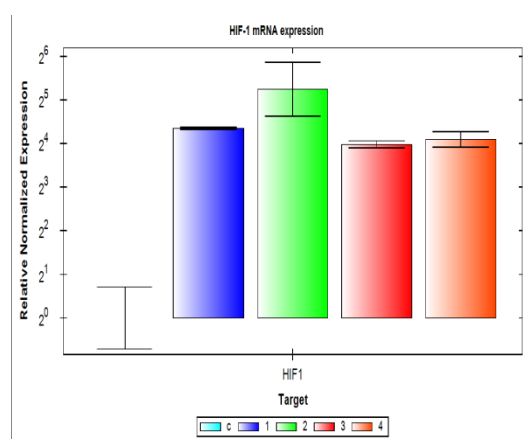


Рис. 1. Экспрессия мРНК HIF-1α

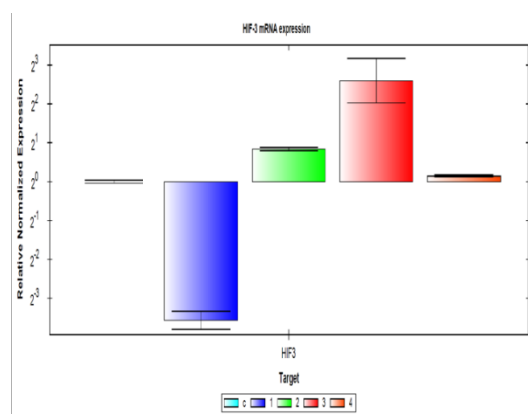


Рис. 2. Экспрессия мРНК HIF-3α 1 – селеназа; 2 – глутоксим; 3 – глутаредоксин; 4 – пирацетам, с-контроль

Наглядно видно из рис 1, что курсовое на-значение исследуемых препаратов в течение 4 суток после модельной ОНМК, приводит к

достоверному повышению экспрессии *HIF-1α*, лидирует в этом ряду глутоксим (в 37 раз выше контрольной группы) >селеназа (в 20 раз выше контроля) >пирацетам (в 17 раз выше контроля) > глутаредоксин (в 15 раз выше контроля). Такое индуцирующее действие исследуемых препаратов на экспрессию *HIF-1α* имеет достаточно важное значение в условиях гипоксии. Стабилизированная *HIF-1*, впоследствии активирует экспрессию генов способствующих клеточной адаптации к этим условиям. К ним относятся *EPO*, *VEGF*, *HSPs*, белки увеличивающие метаболизм глюкозы (переносчики глюкозы, гликолитические ферменты). Некоторые из генов, таких как *EPO* и *VEGF*, обеспечивают прямую защиту клеток от гипоксического стресса. Другие, такие как *HSPs*, могут повышать уровень *GSH*, способствуя стабилизации *HIF-1*. Кроме того ряд зарубежных работ указывает на то, что *HIF-1* может повышать уровень *GSH* в мозге крыс, подверженных гипоксии (*Shrivastava et al*, 2008), что приведет к повышению выживаемости нейронов в условиях гипоксии и истощении антиоксидантной защиты клетки. В ранних наших исследованиях показана способность у изучаемых препаратов повышать уровень *GSH* в условиях гипоксии/ишемии [3-5], что с другой стороны обеспечивает оптимальные условия для стабилизации *HIF-1*. Все вышесказанное указывают на то, что поддержание уровня *GSH* и снижение токсичности *ROS* является частью *HIF-1*-опосредованной нейрозащиты под действием проводимой терапии [12,14,15]. Как видно из табл. 2 и рис. 2 достоверные отличия ($p < 0,05$) в отношении экспрессии *HIF-3α*, показал только глуторедоксин (в 6 раз выше группы контроля). Изменения этого показателя при лечении остальными препаратами носил лишь характер тенденции а селеназа вообще оказалась не эффективной в отношении экспрессии *HIF-3α*. Выявленный у глутаредоксина эффект, может быть обусловлен стабилизирующей и индуцирующей ролью аддуктов глутатиона, образующихся в реакциях S-глутатионилирования под действием *GRx-1* в условиях ишемии [15]. Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют, что экспрессия *HIF-1α*, обеспечивает защиту на более поздних этапах гипоксии, тогда как *HIF-3α*, оказывает позитивное модулирующее действие в первые часы ишемии, что согласуется с литературными источниками [11].

Локальное воспаление является обязательным последствием оксидативного и нитрозирующего стресса, развивающегося вследствие ишемии мозга, что приводит к активации микроглии. Активированная микроглия является источником гиперпродукции АФА, АФК и индуцибельной NOS. В полученном нами на 4 сутки ишемии гомогенате мозга монгольских песчанок отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня нитротирозина (в 4,3 раза), *TNF-α* (в 4,6 раза), *IL-1β* (в 2,5 раза) с оновременным снижением цГМФ на 33,3%, что говорит о повышении продукции токсичных дериватов оксида азота и снижении биодоступности NO в условиях гипоксии. Уровень *IL-4* снизился на 82,9% в сравнении с ложнооперированными животными, что свидетельствует о наличии локальной воспалительной реакции в зоне экспериментальной ишемии (табл. 3).

Таблица 3

Уровень цГМФ, нитротирозина и цитокинов при экспериментальном ОНМК и при терапии модуляторами ТДС ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Нитротирозин, нмоль/г ткани	<i>TNF-α</i> , пг/мл	<i>IL-1β</i> , пг/мл	<i>IL-4</i> , пг/мл	цГМФ, мМоль/мл
ЛО	10,90±1,28	0,17±0,061	0,16±0,046	12,9±0,25	0,12±0,0032
ОНМК	47,60±4,20*	0,79±0,18*	0,4±0,13*	7,05±0,14*	0,09±0,0032*
ОНМК+селеназа	21,40±2,24#	0,24±0,026#	0,39±0,057	7,88±0,52#	0,08±0,0021#
ОНМК+глутоксим	12,40±1,15#	0,19±0,038#	0,37±0,076	8,72±1,28#	0,037±0,004#
ОНМК+глутаредоксин	11,90±1,13#	0,54±0,2#	0,31±0,12	8,44±0,75#	0,045±0,038#

Примечание: * – изменения статистически значимы по отношению к группе ЛО ($p < 0,05$), # – изменения статистически значимы по отношению к группе контроля ($p < 0,05$)

Курсовая терапия модуляторами системы глутатиона приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) повышению содержания противовоспалительного *IL-4* (селеназа на 11,8%, глутоксим на 23,7% и глутаредоксин на 19,7% в сравнении с группой контроля). Такое повышение *IL-4* подавляет провоспалительную активность макрофагов и секрецию ими *TNF-α* и *IL-1β*. Это выражается в достоверном ($p < 0,05$) снижении содержания *TNF-α* у всех изучаемых препаратов (селеназа на 69,6%, глутоксим на 75,9%, глутаредоксин на 31,6% в сравнении с контрольной группой), снижение уровня *IL-1β* не показало статистически значимых отличий

в сравнении с группой контроля и носило лишь характер тенденции. Описанное изменение соотношений между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами первое ограничивает локальную воспалительную реакцию в зоне ишемической полутени, что повышает шансы нервной клетки к выживанию, и второе предотвращает цитокин- опосредованное повышение активности индуцибельной NOS. Последнее, проявляется в снижении гиперпродукции NO (снижение уровня цГМФ селеназы на 11,1%, глутоксима на 58,9%, глутаредоксин на 50%), а также уровня токсичных дериватов оксида азота-нитротирозина (в группе с введением глутоксима – на 73,94%; селеназы – на 55%; глутаредоксина – на 75%). Все вышеперечисленное приводит к снижению цитотоксического отека в зоне пенумбры в острый период ишемии и ограничению реакций нитрозирующего стресса. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов под действием изучаемых препаратов возможно оказывает по нашему мнению позитивное регулирующее действие на активность редокс-чувствительных транскрипционных факторов (*NF-1*, *AP-1*, *NF-kB*), главных участников апоптотического и некротического сценария гибели клетки. Таким образом, свойства селеназы, глутоксима и глутаредоксина ограничивать реакции оксидативного и нитрозативного стресса за счет их антиоксидантного, энерготропного и митопротективного действия [3-5,7,8] дополняется способностью снижать цитотоксический отек в зоне ишемии и повышать устойчивость нейрона к гипоксии, что объясняет возмож-

ность их использования в качестве средств, вторичной нейропротекции.

Выводы:

1. Моделирование ОНМК приводит к достоверному повышению мРНК *HIF-1α*, *HIF-3α* нитротирозина, *TNF-α* и *IL-1β*, с одновременным снижением *IL-4* и цГМФ.

2. Курсовое назначение модуляторов ТДС (селеназы, глутоксима и глутаредоксина) приводит к статистически значимой экспрессии мРНК *HIF-1α*, что определяет важность этого гена в отдаленном периоде гипоксии.

3. Влияние исследуемых препаратов на экспрессию мРНК *HIF-3α* не оказались достоверными, кроме группы глутаредоксина, что по-видимому связано со способностью у препарата повышать экспрессию данного гена в первые часы гипоксии.

4. Курсовое введение препаратов (селеназы, глутоксима и глутаредоксина) приводило к ограничению реакций нитрозирующего стресса (снижение значений нитротирозина и цГМФ)

5. Терапия изучаемыми препаратами оказало позитивное влияние на соотношение провоспалительного цитокина *TNF-α* и *IL-4* в пользу последнего.

6. Введение селеназы, глутоксима и глутаредоксина не оказало достоверных отличий от группы контроля на показатель *IL-1β*.

7. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием для применения глутоксима, глутаредоксина и селеназы в комплексной терапии острого нарушения мозгового кровотока.

THE MRNA EXPRESSION OF HIF-1A AND HIF-3A, NITROTYROSINE, CGMP AND INTERLEUKINS IN THE MONGOLIAN GERBILS BRAIN WITH ACUTE ISCHEMIA

E.S. LYTUVNENKO*, S.S. KIREEV**

*Zaporozhye State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporozhye, Zaporozhskaya, 69000, Ukraine

**Tula State University, Medical Institute, Boldina street, 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. It has been established that the cerebral ischemia modeling leads to a significant increase *matrix ribonucleic acid* expression of *hypoxia-inducible factor 1-alpha* and insignificant mRNA expression of *hypoxia-inducible factor 3-alpha* on the 4th day of model pathology in brain tissue. The course injection of the study drugs within 4 days after the experimental ischemia leads to a significant increase in the expression of *hypoxia-inducible factor 1-alpha*, leading in this series glutoxim (37 times higher than the control group) >selenase (20 times higher control) >pyratsetam (17 times higher control) > glutaredoxin (15 times higher control). This increase in *hypoxia-inducible factor 1-alpha* expression increases the neuron's resistance to hypoxia. It should be noted that injections of glutaredoxin resulted in an increase in *matrix ribonucleic acid* of *hypoxia-inducible factor 3-alpha* expression relative to control values, and selenase and glutoxim did not significantly change the expression of this gene. The results of these studies show that com-

pared with the sham operated animals, the group of gerbils with stroke showed significant increase of nitrotyrosine, *tumor necrosis factor alpha interleukin 4*, levels and a decrease in *interleukin 4 guanine cyclic monophosphate* levels. A course of treatment with selenase, glutoxim and glutaredoxin increase of IL-4 level and decrease nitrotyrosine, *tumor necrosis factor alpha*- and *guanine cyclic monophosphate* levels. The results confirm the presence of neuroprotective properties in selenase, glutoxim and glutaredoxin. These properties were identified by their ability to restore the thiol-disulfide balance, to raise the level of *interleukin 4* and the expression of *hypoxia-inducible factor 1-alpha* and reduce the high levels of nitrotyrosine and pro-inflammatory interleukins in ischemic brain injury, resulting in the reduction of neuronal loss following a stroke.

Keywords: cerebral ischemia, *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*, interleukins, *cGMP*, nitrotyrosine, selenase, glutoxim, glutaredoxin.

Литература

1. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорная Е.А. Нейропротекция и нейропластичность. Логос, 2015. 510 с.
2. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. С. 262.
3. Беленичев И.Ф., Литвиненко Е.С. Ферментативное и неферментативное звено тиол-дисульфидной системы в головном мозге экспериментальных животных с церебральной ишемией: эффекты селеназы // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015. № 1. С. 13–16.
4. Беленичев И.Ф., Литвиненко Е.С. Нейропротективные эффекты при модуляции глутатионовой системы головного мозга, влияние на летальность, неврологический дефицит, оксидативный стресс в условиях экспериментальной ОНМК // Вісник проблем біології і медицини. 2016. Т. 3, № 2. С. 94–99.
5. Беленичев И.Ф., Литвиненко Е.С. Нейропротективная активность модуляторов тиол-дисульфидной системы в условиях моделирования глутаматной эксайтотоксичности in vitro // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017. № 4-5 (55). С. 20–27.
6. Беленичев И.Ф., Стеблюк В.С., Камышный А.М. Характер экспрессии мРНК iNOS и eNOS в миокарде крыс с алкогольной кардиомиопатией и на фоне проводимой терапии метаболитотропными // Вісник проблем біології і медицини. 2017. № 2 (136). С. 82–87.

References

1. Belenichev IF, Cherniy VI, Nagornaya EA. Neuroproteksiya i neyroplastichnost' [Neuroprotection and neuroplasticity]. Logos; 2015. Russian.
2. Belenichev IF. Ratsional'naya neuroproteksiya [Rational neuroprotection]. Donetsk: Izdatel' Zaslavskiy A.Yu.; 2009. Russian.
3. Belenichev IF, Litvinenko ES. Fermentativnoe i nefermentativnoe zveno tiol-disul'fidnoy sistemy v golovnom mozge eksperimental'nykh zhivotnykh s tserebral'noy ishemiey: efekty selenazy [Enzymatic and non-enzymatic link of thiol-disulfide system in the brain of experimental animals with cerebral ischemia: effects of selenase]. Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya. 2015;1:13-6. Russian.
4. Belenichev IF, Litvinenko ES. Neuroprotektivnye efekty pri modulyatsii glutationovoy sistemy golovno-go mozga, vliyanie na letal'nost', nevrologicheskiy defitsit, oksidativnyy stress v usloviyakh eksperimental'noy ONMK [Neuroprotective effects in the modulation of the glutathione system of the brain, the effect on lethality, neurological deficit, oxidative stress in experimental ONM]. Visnik problem biologii i meditsini. 2016;3(2):94-9.
5. Belenichev IF, Litvinenko ES. Neuroprotektivnaya aktivnost' modulyatorov tiol-disul'fidnoy sistemy v usloviyakh modelirovaniya glutamatnoy eksaytotoksichnosti in vitro [Neuroprotective activity of thiol-disulphide system modulators under conditions of glutamate excitotoxicity modeling in vitro]. Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya. 2017;4-5 (55):20-7. Russian.
6. Belenichev IF, Steblyuk VS, Kamyshnyy AM. Charakter ekspressii mRNK iNOS I eNOS v miokarde krysa s alkogol'noy kardiomiopatiey i na fone provodimoy terapii metabolitotropnymi [The character of the expression of iNOS and eNOS mRNA in the myocardium of rats with alcoholic cardiomyopathy and against the background of ongoing therapy with metabotropic]. Visnik problem biologii i meditsini. 2017;2(136):82-7.

7. Буй Тхи минь Тху. Фармакологическая характеристика селенсодержащих соединений (обзор) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск.ГФА,-Пятигорск, 2007. Вып. 62. С. 448–450.
8. Бурова Е.Б. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксимом в клетках А 431 // Доклады академии наук. 2005. Т. 404, №1. С. 1–3.
9. Киреев С.С., Ларченко В.И. Церебральная гемодинамика и возможности оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2011. Т. I, № 2. С. 51–54.
10. Киреев С.С., Токарев А.Р., Малыченко Т.В. Гендерно-климатические особенности обращаемости населения за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 7-11. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf> (Дата обращения: 19.09.2014).
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76, №5. С. 37–46.
12. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 233–239.
13. Alan McIntyre & Adrian L Harris. Metabolic and hypoxic adaptation to antiangiogenic therapy: a target for induced essentiality // EMBO Molecular Medicine. 2015. Vol. 7, № 4. P. 368–379.
14. Marc Heidbreder, Frederike Frolich, Olaf Joˆ Hren. Hypoxia rapidly activates HIF-3 mRNA expression // The FASEB Journal. 2003. Vol. 17. P. 1541–1543.
7. Buy Tkhi min' Tkhu. Farmakologicheskaya kharakteristika selensoverzhashchikh soedineniy (obzor) [Pharmacological characteristics of selenium-containing compounds (review)]. Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produkt-sii: sb. nauch. tr. Pyatigorsk. GFA,-Pyatigorsk; 2007. Vyp. 62. Russian.
8. Burova EB. Transaktivatsiya retseptora epidermal'nogo faktora rosta okislennym glutationom i ego farmakologicheskim analogom glutoksimom v kletkakh A 431 [Transactivation of epidermal growth factor receptor by oxidized glutathione and its pharmacological analogue of glutoxim in A 431 cells]. Doklady akademii nauk. 2005;404(1):1-3. Russian.
9. Kireev SS, Larchenko VI. Tserebral'naya gemodinamika i vozmozhnosti optimizatsii pri kriticheskikh sostoyaniyakh u novorozhdennykh v usloviyakh otdeleniya reanimatsii [Cerebral hemodynamics and optimization possibilities for critical conditions in newborns in conditions of intensive care unit]. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal'na meditsina. 2011;I(2):51-4.
10. Kireev SS, Tokarev AR, Malychenko TV. Gendernoklimaticheskie osobennosti obrashchaemosti nasele-niya za meditsinskoy pomoshch'yu po povodu arterial'noy gipertenzii [Gender and climatic features of the population's access to medical care for arterial hypertension]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014[cited 2014 Sep 19];1[about 7p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf>.
11. Novikov VE, Levchenkova OS. Novye napravleniya poiska le-karstvennykh sredstv s anti-gipoksicheskoy aktivnost'yu i mi-sheni dlya ikh deystviya [New directions in the search for drugs with antihypoxic activity and targets for their action]. Eksperimental'naya i klinicheskaya far-makologiya. 2013;76(5):37-46. Russian.
12. Tokarev AR, Kireev SS. Gipoksiya pri arterial'noy gipertenzii (kratkiy obzor literatury) [Hypoxia in hypertension (a brief review of the literature)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):233-9. Russian.
13. Alan McIntyre & Adrian L Harris. Metabolic and hypoxic adaptation to antiangiogenic therapy: a target for induced essentiality. EMBO Molecular Medicine. 2015;7(4):368-79.
14. Marc Heidbreder, Frederike Frolich, Olaf Joˆ Hren. Hypoxia rapidly activates HIF-3 mRNA expression. The FASEB Journal. 2003. Vol;17:1541-3.

15. Prabhu Ramamoorthy and Honglian Shi. Ischemia induces different levels of hypoxia inducible factor-1 α protein expression in interneurons and pyramidal neurons // Acta Neuropathological Communications URL: www.actaneurocomms.org/content 2014. P. 1–10.

16. Florian Rieß. Regulation of expression and functional characterization of human HIF-3 α . München, 2015. 111 p.

17. Qingdong Ke and Max Costa. HIF-1, A New Target for Therapy // Mol Pharmacol. 2006. Vol. 70. P. 1469–1480.

18. Yosuke Watanabe^{a,b}, Colin E. Murdoch^{a,b,1}, Soichi Sanob, Yasuo Idoc, Markus M. Bachschmida^b, Richard A. Cohena^b, and Reiko Matsui^a. Glutathione adducts induced by ischemia and deletion of glutaredoxin-1 stabilize HIF-1 α and improve limb revascularization. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1524198113 PNAS.

15. Prabhu Ramamoorthy and Honglian Shi. Ischemia induces different levels of hypoxia inducible factor-1 α protein expression in interneurons and pyramidal neurons // Acta Neuropathological Communications URL: www.actaneurocomms.org/content 2014.

16. Florian Rieß. Regulation of expression and functional characterization of human HIF-3 α . München; 2015.

17. Qingdong Ke and Max Costa. HIF-1, A New Target for Therapy. Mol Pharmacol. 2006;70:1469-80.

18. Yosuke Watanabe^{a,b}, Colin E. Murdoch^{a,b,1}, Soichi Sanob, Yasuo Idoc, Markus M. Bachschmida^b, Richard A. Cohena^b, and Reiko Matsui^a. Glutathione adducts induced by ischemia and deletion of glutaredoxin-1 stabilize HIF-1 α and improve limb revascularization. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1524198113 PNAS.

УДК: 61; 01

ДИНАМИКА БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖУРНАЛА
«ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» ЗА 5 ЛЕТ (2012-2016 г.)

А.А. ХАДАРЦЕВ, Е.В. ДРОНОВА, В.А. ХРОМУШИН, С.Ю. СВЕТЛОВА

Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В статье проведен анализ показателей оценки деятельности журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 5 лет в сравнении с аналогичными показателями журнала «Вестник российской академии наук». Установлено, что все анализируемые показатели имеют ограниченную ценность. Несмотря на значительный разрыв в показателе *SCIENCE INDEX* – 0,392 и 11,960, все остальные показатели журнала с низким индексом превышают показатели журнала, занимающего 1 место в рейтинге. Сделан вывод о необходимости разработки иной системы оценки библиометрической активности, учитывающей перспективы и тренды развития журналов, а также – привлечение новых авторов с их идеями и практическим воплощением.

Ключевые слова: библиометрическая активность, импакт-фактор РИНЦ, коэффициент самоцитирования, индекса Херфиндаля-Хиршмана.

Журнал «Вестник новых медицинских технологий» (ВНМТ) относится по рубрикатору (OECD) к 6 направлению – *Medical and health sciences*.

Анализ библиометрических показателей оценки журналов сопряжен прежде всего с понятием «Двухлетний импакт-фактор РИНЦ». Под ним подразумевается «число цитирований в текущем году статей, опубликованных в журнале за предыдущие года, поделенное на число этих статей». Импакт-фактор, таким образом, отражает среднее число цитирования одной статьи. Чем больше востребованность журнальных статей (т.е. чем выше импакт-фактор), тем значимей журнал. Однако, эта оценка зависит также и от коэффициента самоцитирования, зависящего от ссылок авторов на статьи в этом же журнале.

Надо отметить, что разные библиографические базы имеют разные значения импакт-фактора размещенных в этой базе журналов. Для *Web of Science* – это просто *Impact Factor (IF)*. Для РИНЦ – это импакт-фактор РИНЦ (*Impact Factor RSCI*) [5-7,9].

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – включает, кроме ссылок на журнальные публикации, ссылки из монографий и сборников. Для ВНМТ он увеличился с 0,158 до 1,975 за 5 лет (рис. 1).

За 5 лет двухлетний импакт-фактор журнала ВНМТ вырос с 0,120 до 1,288 (рис. 2).

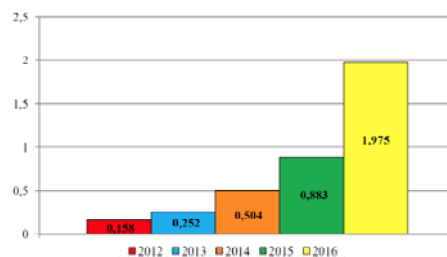


Рис. 1. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников

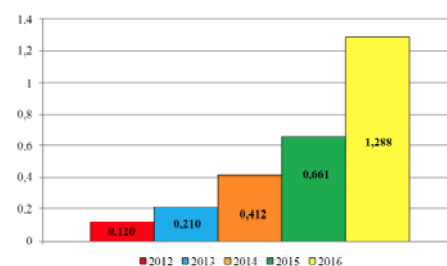


Рис. 2. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ

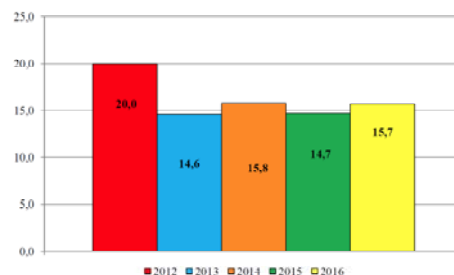


Рис. 3. Двухлетний коэффициент самоцитирования в %

Двухлетний коэффициент самоцитирования снизился с 20% до 15,7% (рис. 3).

Поскольку в 80% зарубежных журналов коэффициент самоцитируемости не превышает 20% – можно отметить позитивную его динамику до цифр не превышающих 16%.

Нуждается в пересмотре (уточнении) показатель самоцитирования. Если рассматривается научная проблема, выдвинутая и решенная впервые автором, то требуется довести её до сведения научной общественности. В высокорейтинговых отечественных журналах опубликовать данные подчас не представляется возможным под предлогом, что эти сведения «ранее не публиковались в высокорейтинговых зарубежных журналах». А пробиться в зарубежные журналы можно только при наличии протежирования, личных связей, включения иностранных авторов в соавторы, либо через многоэтапную систему оплаты переводов и самой публикации. Такой коррупционный поход в науку – вряд ли целесообразен. Поэтому в ряде случаев и используется авторами (и соавторами) самоцитирование, как способ доведения результатов своих исследований (приоритетных) через различные печатные источники до широкой аудитории. Значимость показателя самоцитирования должна зависеть от степени новизны материала и авторского в нем участия.

Существенное влияние на библиометрические показатели оказывает минимальное значение индекса Херфиндаля. То есть – чем он меньше, тем лучше. По ВНМТ он составил за 5 лет – 453 – 769 – 498 – 574 – 480. Это по *организациям авторов. По цитирующим журналам* – 275 – 483 – 571 – 544 – 816.

Индекс Херфиндаля-Хиршмана (ИХХ) – это сумма квадратов процентных долей журналов, цитирующих данный, по отношению к общему объему цитирования. Считаются ссылки за предыдущие 5 лет (в т.ч. самоцитирование). Чем больше количество цитирующих журналов, тем величина ИХХ – меньше. При ссылках из одного журнала наблюдается максимальное значение – 10 000. Значение ИХХ в пределах 1 800 – 10 000 соответствует высокому уровню монополизации, от 1 000–1 800 – средний, «нормальный», менее 1 000 – не монополизированный. ИХХ по *организациям авторов* отражает публикации авторов, работающих в одной организации. ИХХ по *источникам цитирования* – монополизацию рынка источников цитирования (цитируются статьи из одного-двух журналов) [4].

Таким образом, по организациям авторов

ВНМТ ИХХ – не превышает уровень 500, колеблясь в пределах 453–498. И только в 2013 г. он составил 769. А по цитирующим журналам колебания ИХХ от 275 до 574, и только в 2016 г. он составил 816, что связано с цитированием из еще 2 журналов, не входящих в перечень ВАК, издающихся в Туле. Такое положение дел отразило стремление поднять рейтинг журнала для вхождения в ядро РИНЦ из 1000 журналов в развернувшейся компании анкетирования журналов в целях так называемой «общественной экспертизы». Понятно что «старые» журналы, издающиеся в Москве, пользуются традиционными связями, в том числе личными, между собой. Это позволяет количественно и качественно предопределить исход «общественной экспертизы».

Проведен сравнительный анализ показателей ВНМТ, занимающего по 2016 г. 180 место (показатель – 0,392) в рейтинге *SCIENCE INDEX* из 514 журналов по тематике «Медицина и здравоохранение» и журнала «Вестник российской академии медицинских наук» (ВРАМН), занимающего в 2016 г. 1 место в рейтинге по этой же тематике (показатель в рейтинге 11,960). При такой значительной разнице показателей в рейтинге сравнение других показателей – не в пользу ВРАМН.

Двухлетний импакт-фактор ВРАМН – 1,159, у ВНМТ – 1,288. Двухлетний импакт-фактор у ВРАМН с учетом цитирования из всех источников – 1,601, в ВНМТ – 1,975. Однако двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ у ВРАМН – 0,514, у ВНМТ – 0,070. Это свидетельствует о перекрестном цитировании в журналах выпускаемых в Москве. То есть тот же фактор, который обеспечивает разницу в ИИХ. Таким образом журналы, даже прогрессирующие в своем развитии, обречены на длительное ограничение по вхождению в ядро РИНЦ.

К тому же двухлетний импакт-фактор, рассчитываемый по таким журналам, как ВНМТ, регистрируется с 2008 г. ежегодно, а у ВРАМН – только с 2014 г., что вызывает определенные вопросы. Кстати, число статей опубликованных за 2 последних года в ВРАМН – 208, а в ВНМТ – 243, а число цитирования статей за этот период из ВРАМН – 333 (в т.ч. из журналов – 241), а из ВНМТ – 480, в т.ч., из журналов – 313.

Пятилетний импакт-фактор почему-то для ВРАМН – не подсчитывался, для ВНМТ – 0,588. Причина отсутствия подсчета за 5 лет у ВРАМН

– не понятна. Потому что ежегодно подсчитывалось число статей, за предыдущие 5 лет, по ВНМТ – от 1549 до 2493. Число цитирований за 5 лет соответственно (несмотря на отсутствие зарегистрированных опубликованных статей!) по ВРАМН – от 441 до 695, а по ВНМТ – от 305 до 911.

Общее число цитирования журнала в текущем 2016 году составило 1837 для ВРАМН и 2029 для ВНМТ.

Число авторов за 5 лет колебалось по ВРАМН – от 437 до 221, а по ВНМТ – от 470 до 291, а число новых авторов по ВРАМН – от 142 до 249, по ВНМТ – от 97 до 356. Среднее число авторов в статье по ВРАМН от 3,9 до 5,1 со средним индексом Хирша [2] от 8,4 до 11,9 и средним возрастом от 47,8 до 56,4. А по ВНМТ – с индексом Хирша от 4,0 до 8,4 и возрастом от 48,1 до 49,3, среднее число авторов в статье – 3,1–3,4.

Десятилетний индекс Хирша у авторов ВРАМН – от 16 до 20, у авторов ВНМТ – от 8 до 19. Число ссылок на самую цитируемую статью ВРАМН – от 8 до 57, в ВНМТ – от 49 до 80. Число просмотров статей за год по ВРАМН – от 7 600 до 28 561, по ВНМТ – от 17 449 до 40 974.

Число загрузок за год статей ВРАМН – от 12 до 1 356; ВНМТ – от 6 241 до 13 114 с вероятностью цитирования после прочтения из ВРАМН – от 0 до 8%, из ВНМТ – от 4,3 до 13,2%. Число полных текстов статей на *elibrary.ru* из ВРАМН – от 50 до 182, по 2016 г. – 50, из ВНМТ – от 81 до 323, по 2016 г. – 117.

Из приведенных цифр следует, что рейтинг *SCIENCE INDEX* имеет существенный инфраструктурный недостаток, поскольку не учитывает перспективы и тренды развития журна-

лов, необходимость привлечения новых авторов, что требует модернизации системы рейтинговой оценки.

Ориентация на состояние таких известных в мире журналов, как «*Nature*» и «*Science*» принципиально нецелесообразна. Конечно, имидж этих журналов подогревается многолетней рекламой – абсолютизировал их значимость. Достаточно опубликовать статью в «*Nature*», например, как появляется возможность получить 200–300 ссылок на эту статью как минимум [8]. В этих журналах огромное число соавторов в каждой статье, целесообразность и достоверность такого состояния дел – не проверяемы.

Думается, для отечественной науки вектор развития журналов должен быть направлен на совершенствование РИНЦ [1,3].

К сожалению, в документах по предоставлению отечественных грантов на научные исследования, в требованиях ВАК к публикационной активности научных работников, рейтинговой системе оценки деятельности университетов заложены критерии участия в публикациях размещенных в *Scopus* и *WoS*. И они являются определяющими.

Конечно, наука не имеет границ! Но в условиях, когда приходится «играть» по правилам, в которых отечественные разработчики не принимали участия, необходимо использовать альтернативные подходы. В их взаимодействии с традиционными (для Европы, США) критериями – должна выработаться новая, обоюдо-значимая и обоюдоудовлетворяющая система библиометрической активности ученых.

DYNAMICS OF THE BIBLIOGRAPHIC INDICATORS OF THE JOURNAL "BULLETIN OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES" FOR 5 YEARS (2012-2016)

A.A. KHADARTSEV, E.V. DRONOVA, V.A. KHROMUSHIN, S. Yu. SVETLOVA

Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The article presents an analysis of the evaluation indicators of the bibliometric activity of the journal "Bulletin of New Medical Technologies" for 5 years in comparison with similar indicators of the journal "Bulletin of the Russian Academy of Sciences." It is established that all analyzed indicators have limited value. Despite the significant gap in the index *SCIENCE INDEX* -0.392 and 11.960, all other indicators of the journal with a lower index exceed the index of the journal, which ranks 1st in the rating. The authors concluded that it is necessary to develop another system for evaluating bibliometric activity, taking into account the prospects and trends in the development of journals, as well as attracting new authors with their ideas and practical implementation.

Keywords: bibliometric activity, impact factor of RISC, self-citation coefficient, Herfindahl-Hirschman index.

Литература

1. Арефьев П.Г., Еременко Г.О., Глухов В.А. Российский индекс научного цитирования – инструмент для анализа науки // Библиосфера. 2012. № 5. С. 66–71.
2. Болотов В.А., Квелидзе-Кузнецова Н.Н., Лаптев В.В., Морозова С.А. Индекс Хирша в Российском индексе научного цитирования // Вопросы образования. 2014. № 1. С. 241–262.
3. Григорьева Е.И. О количественно-качественной оценке работы ученого // История и современность. 2012. № 2. С. 183–188.
4. Григорьева Е.И., Зарипова З.Р., Кокарев К.П. Хороши ли журналы, в которых размещены ваши статьи? // Полис. Политические исследования. 2015. № 3. С. 147–159.
5. Григорьева Е.И., Кирсанов А.С., Ситдилов И.М. РИНЦ – индекс цитирования, и не только // Власть. 2014. № 3. С. 170–175.
6. Гуреев В.Н., Мазов Н.А., Каленов Н.Е. База данных RSCI: некоторые оценки наполнения и возможностей использования // Информация и инновации. 2017. №S1. С. 57–65.
7. Еременко Г.О., Кокарев К.П. eLIBRARY.ru и РИНЦ в информационной инфраструктуре российской науки: беседа с гендиректором НЭБ Геннадием Еременко // Полис. Политические исследования. 2014. № 1. С. 146–154.
8. Макеева Е.Ю., Максимжик О.А. Оценка влияния научных журналов в международных системах научных публикаций // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16, №2(3). С. 530–533.
9. Фоминых К.С. Российский индекс цитирования и его роль в повышении эффективности деятельности научных кадров // Вестник Института экономики Российской академии наук. 2015. №1. С. 202–206.

References

1. Aref'ev PG, Eremenko GO, Glukhov VA. Rossiyskiy indeks nauchnogo tsitirovaniya – instrument dlya analiza nauki [Russian index of scientific citation – a tool for the analysis of science]. Bibliosfera. 2012;5:66-71. Russian.
2. Bolotov VA, Kvelidze-Kuznetsova NN, Laptev VV, Morozova SA. Indeks Khirsha v Rossiyskom indekse nauchnogo tsitirovaniya [The Hirsch Index in the Russian Scientific Citation Index]. Voprosy obrazovaniya. 2014;1:241-62. Russian.
3. Grigor'eva EI. O kolichestvenno-kachestvennoy otsenke raboty uchenogo [On the quantitative and qualitative assessment of the work of the scientist]. Istoriya i sovremennost'. 2012;2:183-8. Russian.
4. Grigor'eva EI, Zaripova ZR, Kokarev KP. Khoroshi li zhurnaly, v kotorykh razmeshcheny vashi stat'i? [Are the magazines in which your articles are posted?]. Polis. Politicheskie issledovaniya. 2015;3:147-59. Russian.
5. Grigor'eva EI, Kirsanov AS, Sitdikov IM. RINTs – indeks tsitirovaniya, i ne tol'ko [The RINC is the citation index, and not only]. Vlast'. 2014;3:170-5. Russian.
6. Gureev VN, Mazov NA, Kalenov NE. Baza danykh RSCI: nekotorye otsenki napolneniya i vozmozhnostey ispol'zovaniya [RSCI database: some assessment of the content and use possibilities]. Informatsiya i innovatsii. 2017;S1:57-65. Russian.
7. Eremenko GO, Kokarev KP. eLIBRARY.ru i RINTs v informatsionnoy infrastrukture rossiyskoy nauki: beseda s gendirektorom NEB Gennadiem Eremenko [eLIBRARY.ru and RINC in the Information Infrastructure of Russian Science: a Conversation with the Director General of the National Library of Belarus, Gennady Yeremenko]. Polis. Politicheskie issledovaniya. 2014;1:146-54. Russian.
8. Makeeva EYu, Maksimzhik OA. Otsenka vliyatel'nosti nauchnykh zhurnalov v mezhdunarodnykh sistemakh nauchnykh publikatsiy [Evaluation of the influence of scientific journals in international systems of scientific publications]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2014;16(№2(3)):530-3. Russian.
9. Fominykh KS. Rossiyskiy indeks tsitirovaniya i ego rol' v povyshenii effektivnosti deyatel'nosti nauchnykh kadrov [Russian citation index and its role in enhancing the effectiveness of scientific personnel]. Vestnik Instituta ekonomiki Rossiyskoy akademii nauk. 2015;1:202-6. Russian.

УДК: 314.42

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16011

АНАЛИЗ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В 2016-2017 ГОДАХ

А.А. ТРЕТЬЯКОВ*, К.Ю. КИТАНИНА**, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ***, В.А. ХРОМУШИН**

*Министерство здравоохранения Тульской области, ул. Оборонная, 114г, Тула, 300045, Россия

**Тульский государственный университет, Проспект Ленина, 92, Тула, 300028, Россия,

***Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия

Аннотация. Детальный анализ средней продолжительности жизни по классам МКБ-X, проводимый здравоохранением Тульской области в рамках мониторинга смертности, обладает высокой востребованностью организаторами здравоохранения для оценки результатов работ и принятия управленческих решений.

В статье методом суммарной (обобщающей) оценки смертности населения проведен анализ средней продолжительности жизни по итогам 2017 года в сравнении с предыдущим годам. Достоверность информации обеспечивалась встроенными в регистр программными средствами, методиками и, прежде всего, внешним модулем автоматического определения первоначальной причины смерти, используемым в региональном регистре смертности.

Расчетом установлено, что средняя продолжительность жизни населения по всем классам составляет в Тульской области в 2017 году 71,468 год, в том числе мужчин – 65,296, женщин – 76,817, а в 2016 году 70,642, в том числе мужчин – 64,368, женщин – 76,311; доля не доживших до 50 лет (в %) по всем классам составляет в Тульской области в 2017 году 10,470, в том числе мужчин – 16,199, женщин – 5,505, а в 2016 году 11,561, в том числе мужчины – 17,922, женщины – 5,814. Показано, что по классам X, IX, II, XI, XX МКБ-X улучшение ситуации, а по классу I – ухудшение. Наилучшая динамика наблюдается по классу XI, где средняя продолжительность жизни заметно увеличилась в 2017 году.

На основании выполненных расчетов сделаны выводы по тенденции улучшения ситуации по многим классам болезней, где смертность наибольшая, а метод суммарной оценки смертности населения по трем факторам (доля умерших, средняя продолжительность жизни, доля не доживших до 50 лет) позволил оценить динамику факторов разной направленности.

Ключевые слова: мониторинг, анализ, смертность, средняя продолжительность жизни.

Введение. Мониторинг смертности, проводимый здравоохранением Тульской области, позволяет проводить детальный анализ, в том числе средней продолжительности жизни по классам МКБ-X [1,2,7]. Такая информация обладает высокой востребованностью организаторами здравоохранения для оценки результатов работ и принятия управленческих решений. Успешному ведению мониторинга смертности способствует реализация принципов, изложенных в статье [8].

Цель работы – анализ средней продолжительности в 2017 году в сравнении с предыдущим годом.

Объекты и методы исследования. В качестве источника информации был использован региональный регистр смертности MedSS. Данные за 2016 год непосредственно

вводилась учреждениями здравоохранения в регистр и верифицировалась в нем. Данные за 2017 год накапливались в областной информационной системе «Инфоклиника» с последующей выгрузкой в регистр. Достоверность информации обеспечивалась встроенными в регистр программными средствами, методиками и, прежде всего, внешним модулем ACME (CDC, USA) автоматического определения первоначальной причины смерти в соответствии с общим принципом, тремя правилами и шестью модификациями. Регистр смертности MedSS был создан здравоохранением Тульской области в рамках международного исследовательского проекта в 2003 году [4,5]. Для анализа смертности, в том числе средней продолжительности жизни, была создана специальная программа

AnMedSSk [3].

В основе анализа был использован метод суммарной (обобщенной) оценки смертности населения, который подробно изложен в статье [9]. Этот метод объединяет три фактора:

1. Доля умерших: $V=C/D$, где C – число умерших по анализируемому классу МКБ-Х; V – число умерших по всем классам МКБ-Х.

2. Оценка по средней продолжительности жизни: $P=T/P$, где T – средняя продолжительность жизни по всем классам МКБ-Х; P – средняя продолжительность жизни по анализируемому классу МКБ-Х.

3. Оценка нелинейности динамики смертности: R – доля умерших лиц, не доживших до 50 лет [4].

Суммарная оценка с учетом экспертной долевой оценки:

$$Y = \frac{k_1 D + k_2 S + k_3 R}{k_1 + k_2 + k_3}$$

где k_i – весовой коэффициент, выбираемый экспертным путем по любой шкале.

Результаты и их обсуждение. Расчетom установлено, что средняя продолжительность жизни населения по всем классам составляет в Тульской области в 2017 году **71,468** год, в том числе мужчин – **65,296**, женщин – **76,817**, а в 2016 году **70,642**, в том числе мужчин – **64,368**, женщин – **76,311**. Кроме того, доля не доживших до 50 лет (в %) по всем классам составляет в Тульской области в 2017 году **10,470**, в том числе мужчин – **16,199**, женщин – **5,505**, а в 2016 году **11,561**, в том числе мужчины – **17,922**, женщины – **5,814**.

Результаты расчета средней продолжительности жизни по каждому из классов приведены в табл. 1.

Для обобщенной оценки по всем трем факторам (доля умерших, средняя продолжительность жизни, доля не доживших до 50 лет) был проведен расчет по указанному выше алгоритму (табл. 2).

Из приведенной табл. 1 видно, что по указанным классам МКБ-Х, кроме I (Некоторые инфекционные и паразитарные болезни), имеет место увеличение средней продолжительности жизни, а также в большинстве случаев преждевременный уход из жизни (не дожили до 50 лет), прежде всего у мужчин. Тем не менее, суммарная (обобщенная) оценка (табл. 2) сглаживает этот оптимистический взгляд на ситуацию, умень-

шая положительную оценку.

Таблица 1

Средняя продолжительность жизни населения
Тульская область в 2016 - 2017 годах

Класс МКБ-Х	Факторы	2016 год			2017 год		
		Все	М	Ж	Все	М	Ж
I	Доля умерших (V)	0,0102	0,0136	0,0071	0,0082	0,0107	0,0060
	Средняя продолжительность жизни	43,997	44,052	43,900	43,248	43,280	43,199
	Доля не доживших до 50 лет (%)	70,238	70,000	70,652	71,053	70,435	72,000
II	Доля умерших	0,151	0,170	0,134	0,160	0,186	0,138
	Средняя продолжительность жизни	67,715	66,428	69,194	68,212	66,786	69,874
	Доля не доживших до 50 лет (%)	6,727	6,390	7,114	6,665	6,015	7,423
IX	Доля умерших	0,427	0,400	0,451	0,457	0,418	0,490
	Средняя продолжительность жизни	74,275	68,090	79,232	75,262	69,083	79,834
	Доля не доживших до 50 лет (%)	5,962	10,406	2,400	5,171	8,735	2,533
X	Доля умерших	0,045	0,061	0,031	0,043	0,057	0,031
	Средняя продолжительность жизни	70,091	66,739	76,107	72,131	67,961	78,815
	Доля не доживших до 50 лет (%)	11,300	13,966	6,516	10,030	13,029	5,222
XI	Доля умерших	0,053	0,059	0,048	0,053	0,064	0,045
	Средняя продолжительность жизни	61,204	56,669	66,273	62,689	58,677	67,440
	Доля не доживших до 50 лет (%)	26,008	33,429	17,713	24,919	30,988	17,730
XX	Доля умерших	0,075	0,120	0,034	0,066	0,110	0,028
	Средняя продолжительность жизни	50,235	48,191	56,815	50,893	48,621	58,506
	Доля не доживших до 50 лет (%)	49,595	52,970	38,724	48,564	52,966	33,807

Таблица 2

Суммарная оценка
($k_1=0,2$; $k_2=0,7$; $k_3=0,3$)

Класс МКБ-Х	2016 год			2017 год		
	Все	М	Ж	Все	М	Ж
I	1,11390	1,02962	1,19182	1,14297	1,05794	1,218291
II	0,65053	0,60955	0,68345	0,65451	0,61636	0,68285
IX	0,64087	0,64413	0,64299	0,64302	0,64286	0,64929
X	0,62367	0,60769	0,60635	0,61021	0,60253	0,58677
XI	0,74714	0,75599	0,72397	0,73615	0,73727	0,71627
XX	0,95679	0,93157	0,88598	0,95157	0,93414	0,85509

Такого рода интегральный расчет обладает недостатком: выбор весовых коэффициентов (коэффициентов важности) осуществляется экспертным путем, что вносит некоторую субъективность в результирующую оценку. В рамках выполненного нами расчета изменения значений этих коэффициентов в пределах разумного не приводил к суще-

ственным изменениям результирующей оценки Y . Необходимо отметить, что в приведенных расчетах (табл. 2) меньшему значению результирующей оценки Y соответствуют лучшая ситуация.

Наихудшая ситуация наблюдается по I классу, где средняя продолжительность жизни стала меньше 44 лет и продолжает уменьшаться. Кроме того, наблюдается очень большая доля не доживших до 50 лет.

Травмы и отравления, представленные XX классом (внешние причины заболеваемости и смертности), также характеризуются небольшой средней продолжительности жизни, высокой долей не доживших до 50 лет, но в меньшей степени. При этом наблюдается небольшая тенденция увеличения средней продолжительности жизни, особенно заметная у женщин.

Наилучшая динамика наблюдается по классу XI (Болезни органов пищеварения), где средняя продолжительность жизни заметно увеличилась в 2017 году. Хорошая динамика видна по II классу (Новообразования). Значимость этого усиливается большим

числом умерших и, в тоже время, увеличивает интегральную оценку.

По болезням органов дыхания (класс X) просматривается положительная динамика в средней продолжительности жизни, преждевременном уходе из жизни и подтверждается уменьшением величины интегральной оценки.

Болезни системы кровообращения (класс IX) характеризуются увеличением их доли, увеличением средней продолжительности жизни, но суммарная (интегральная) оценка указывает на компенсацию средней продолжительности жизни увеличением смертности.

Ранжируя результаты интегральной оценки (от лучшего к худшему) получим:

для всех в 2017 году – X, IX, II, XI, XX, I;

для мужчин в 2017 году – X, II, IX, XI, XX, I;

для женщин в 2017 году – X, IX, II, XI, XX, I.

Выводы:

1. Приведенные расчеты указывают на тенденцию к улучшению по многим классам болезней, где смертность наибольшая.

2. Метод суммарной оценки смертности населения позволяет оценить динамику факторов разной направленности.

ANALYSIS OF THE AVERAGE LIFE STANDARDS OF THE POPULATION OF THE TULA REGION IN 2016-2017

A.A. TRET'YAKOV*, K.YU. KITANINA**, A.G. LASTOVETSKIY***, V.A. KHROMUSHIN**

*Ministry of Health of Tula region, str. Oboronnaya, 114g, Tula, 300045, Russia

**Tula State University, Lenin Avenue, 92, Tula, 300028, Russia

***Central Research Institute of Health Organization and Informatization, Dobrolyubova Str. 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract. A detailed analysis of the average life expectancy in the ICD-X classes conducted by the healthcare of the Tula region within the framework of mortality monitoring is highly demanded by the health care organizers to evaluate the results of work and make managerial decisions.

In the article, the average life expectancy at the end of 2017 was compared with the previous year by the method of summary (generalizing) estimates of the mortality of the population. Reliability of the information was provided by software tools, methods and, above all, an external module for automatic determination of the original cause of death, used in the regional mortality register.

The calculation found that the average life expectancy of the population in all classes is 71,468 in the Tula region in 2017, including men - 65,296, women - 76,817, and in 2016 70,642, including men - 64,368, women - 76,311; the proportion of those who did not reach the age of 50 (in%) for all classes is 10,470 in the Tula region in 2017, including men - 16,199, women - 5,505, and in 2016 11,561, including men - 17,922, women - 5,814. It is shown that, by classes X, IX, II, XI, XX, ICD-X, the situation improves, and in class I - deterioration. The best dynamics is observed in class XI, where the average life expectancy increased significantly in 2017.

Based on the calculations performed, conclusions were made on the tendency of improving the situation in many classes of diseases, where mortality is greatest, and the method of summary estimation of the death rate of the population in three factors (the proportion of the deceased, life expectancy, and the pro-

portion of those who did not reach the age of 50) made it possible to evaluate the dynamics of factors of different orientations.

Keywords: monitoring, analysis, mortality, life expectancy.

Литература

1. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ N2010612611 MedSS // Регистрация в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010 г. по заявке № 2010610801 от 25.02.2010 г.
2. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. № 4. С.80–81.
3. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Кельман Т.В. Средняя продолжительность жизни населения Тульской области с болезнями органов пищеварения в 2007 – 2015 годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-3.pdf> (Дата обращения: 23.08.2016). DOI: 10.12737/21277.
4. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации. Отчет о НИР № 1АХ202. Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с.
5. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад "Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. 59 с.
6. Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш. Мониторинг

References

1. Vaysman DS, Nikitin SV, Khromushin VA; inventors. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM N2010612611 MedSS [The certificate of registration of the computer N2010612611 MedSS]. Russian Federation patent RU № 2010610801. 2010. Russian.
2. Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdaemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the creation of an integrated automated system for collecting, processing and analyzing information on births and deaths in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;4:80-1. Russian.
3. Kitanina KY, Khromushin VA, Kel'man TV. Srednyaya prodolzhitel'nost' zhizni naseleniya Tul'skoy oblasti s boleznyami organov pishchevareniya v 2007-2015 godakh [The average life expectancy of Tula region with diseases of the digestive system in 2007-2015]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Aug 23];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-3.pdf>. DOI:10.12737/21277.
4. Pogorelova EI, Sekrieru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meropriyatiy dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannyyh o smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy projekt 1AKh202)» [The final research report "Development of a system of measures to improve the use of statistical data on the population of the Russian Federation mortality]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2003. Russian.
5. Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekrieru EM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Usovershenstvovanie sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannyyh o smertnosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy projekt ZAD913)» [The final research report "Improving the collection and use of statistics on mortality in the Russian Federation]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2002. Russian.
6. Khromushin VA, Vaysman DSh. Monitoring

смертности с международной сопоставимостью данных // В сборнике тезисов докладов научно-практической конференции "Современные информационно-коммуникационные технологии в системе охраны здоровья", 2003. С.122.

7. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах // Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. Тула: Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, 2006. 339 с.

8. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. (дата обращения: 26.08.2014). DOI:10.12737/5610.

9. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г., Никитин С.В. Метод оценки смертности населения на примере Тульской области // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017. №26(275). Выпуск 40. С.105–113.

smernosti s mezhdunarodnoy sopostavimost'yu dannyykh [Monitoring mortality with internationally comparable data]. V sbornike tezisov dokladov nauchnoprakticheskoy konferentsii "Sovremennye infokommunikatsionnye tekhnologii v sisteme okhrany zdorov'ya"; 2003. Russian.

7. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [System analysis and information processing of medical registers in the regions] [dissertation]. Tula (Tula region): Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Russian.

8. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smernosti na regional'nom urovne [Principles of implementation of the monitoring, at the regional level of mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.

9. Khromushin VA, Kitanina KYu, Lastoveckiy AG, Nikitin SV. Method of the assessment of mortality of the population on example Tula region. Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2017;40(26(275)):105-13. Russian

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 535.015

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15947

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПТИКОАКУСТИЧЕСКОГО СИГНАЛА ОТ ЭРИТРОЦИТОВ

Д.А. КРАВЧУК, И.Б. СТАРЧЕНКО

ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» ИНЭП, ул. Шевченко, 2, корп. «Е», г. Таганрог, 347922, Россия, e-mail: kravchukda@sfedu.ru

Аннотация. Проведено математическое моделирование генерации оптоакустического сигнала от источника сферической формы. Поскольку 80% эритроцитов имеют сферическую форму, поэтому рассматривалась модель сферических источников оптоакустического сигнала. При воздействии на биожидкость (кровь) лазерным импульсом, происходит термическое расширение в жидкости, которое представляет собой процесс поглощения света в ограниченном объеме с последующей тепловой релаксацией и излучением ультразвуковых волн. Механизм теплового расширения представляет интерес для применения в медицинской диагностике, т.к. он является неинвазивным методом исследований. Зная законы формирования оптоакустического сигнала от объектов сферической формы, в результате воздействия лазера, можно определить количество кровяных телец. Оптоакустические сигналы могут использоваться для изображения пространственного распределения оптических поглотителей. В работе разработана математическая модель, описывающая процесс формирования оптоакустического сигнала от эритроцитов наглядно демонстрирует возможность создания лазерного *цитометра in vivo*. Решено волновое уравнение для короткого лазерного импульса и сферической формы источника оптоакустического сигнала в жидкости. Рассчитаны амплитуды звукового давления, построен частотный спектр сигнала для реальных размеров эритроцитов с учетом среды поглощения лазерного излучения.

Ключевые слова: лазер, диагностика, оптоакустические волны, биожидкость, эритроциты, сферические источники.

Введение. Оптические и термоупругие свойства ткани можно исследовать путем обнаружения волн звукового давления, с использованием ультразвуковых технологий, после освещения лазерным излучением. Этому способу присущи два преимущества. При оптоакустической визуализации, ткани обычно облучаются лазером с коротким импульсом. Ткани поглощают энергию падающего излучения, нагреваются, подвергаются термоупругим расширениям и затем генерируют ультразвуковые волны.

Изображения могут быть сгенерированы с лучшей контрастностью, чем обычные ультразвуковые изображения, а также изображения с помощью оптоакустического сигнала (ОАС) могут

отображать более глубокие ткани по сравнению с традиционными ультразвуковыми методами визуализации. Методы оптоакустической томографии также использовались для обнаружения циркулирующих клеток меланомы в крови человека и лимфатических узлах [7]. В другом исследовании ОА метод наряду с обычным ультразвуковым отображением был реализован для обнаружения и стадирования тромбоза глубоких вен [8]. Большая часть эритроцитов, а это 80%, имеет двояковогнутую сферическую форму. Около 20% могут иметь другую: овальную, чашеобразную, сферическую, серповидную, поэтому нами и проводились исследования генерации оптоакустического сигнала для рассеива-

телей сферической формы.

Цель исследования – разработать математическую модель описывающую формирование ОАС от сферического источника поглощения на примере эритроцита.

Волновое уравнение для давления, создаваемого при поглощении оптического излучения при условии термоизоляции:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial H}{\partial t}$$

где β – коэффициент изобарного теплового расширения, C_p – теплоемкость на единицу массы, v_s – скорость звука в освещенной области. Здесь H – тепловая энергия, выделяемая оптическим излучением в единицу времени и объема [5].

Решая неоднородное уравнение в частных производных, можно получить аналитические решения уравнения для некоторых простых геометрий (например, слоя, цилиндра, сферы и т. д.) с использованием соответствующих граничных условий, а именно непрерывности давления и нормальной составляющей скорости частиц. Давление ОАС для равномерного освещения сферического поглотителя на расстоянии r в окружающей среде можно найти как [5]

$$p_f^{one}(\tau) = \frac{i\mu\beta F v_s^2}{2\pi C_p (r/a)} \int_{-\infty}^{\infty} dq \frac{[\sin q - q \cos q]}{q^2 \left[(1-\rho) \left(\frac{\sin q}{q} \right) - \cos q + i \rho v \sin q \right]} e^{-iq\tau}$$

где безразмерная частота q , a – радиус поглотителя сферической формы, безразмерные величины $\rho = \rho_s / \rho_f$ и $v = v_s / v_f$ представляют собой отношения плотности и скорости звука соответственно. Индексы s и f соответствуют поглотителю и окружающей жидкой среде соответственно, τ – безразмерное время.

Материалы и методы исследования.

Проведено двумерное моделирование на примере образца крови состоящей на 98% из эритроцитов, вклад в поглощение оптического излучения лейкоцитами и тромбоцитами нами не учитывался. Средний радиус эритроцитов прием равным 2,7 мкм, плотность в эритроцитах $\rho_s = 1090$ кг/м³, скорость звука 1090 м/с. Значение плотности среды в которой находились эритроциты $\rho_f = 1005$ кг/м³ и скорости звука $v_f = 1498$ м/с. [7] Считалось, что клетки подвергались воздействию лазера с постоянной интенсивностью не зависимо от их ориента-

ции. Параметры лазера были выбраны для имеющейся установки LIMO 100-532 /1064-U лазер Nd:YAG с фиксированной длиной волны 1064 нм, длительностью импульса 84 нс, частотой повторения импульсов 10 кГц, с целью дальнейшей проверки результатов моделирования с помощью эксперимента [1-4].

Будем считать, что акустические волны генерируемые частицами не взаимодействуют между собой и не имеют многократного рассеяния. Таким образом, имея ОА сигнал от одного источника можно, учитывая интерференцию волн давления от нескольких сферических источников по принципу суперпозиций, можно записать формулу зависимости давления на множества источников

$$p_f^{several}(\tau) = \frac{i\mu\beta I_0 v_s^2 a}{C_p} \frac{[\sin q - q \cos q]}{q^2 \left[(1-\rho) \left(\frac{\sin q}{q} \right) - \cos q + i \rho v \sin q \right]} \sum_{n=1}^N \frac{e^{ik_f(|r-r_n|-\alpha)}}{|r-r_n|}$$

Полученная формула описывает зависимость акустического давления от источников сферической формы с учетом пространственного распределения эритроцитов. Где r – расстояние до точки наблюдения, вектор r_n указывает направление на n -й эритроцит в пространстве.

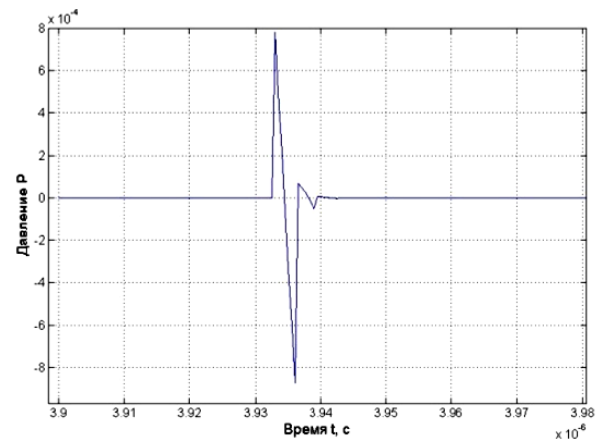


Рис. 1. Сигнал полученный при моделировании от одного эритроцита

Результаты и их обсуждение. Моделирование проводилось без учета агрегации эритроцитов, форма эритроцитов считалась сферической. Эффекты двойного и многократного рассеяния световых волн пренебрежимо малы. Коэффициенты оптического поглощения для сферических клеток считались одинаковыми. Модель была построена и рассчитана в оболочке *Matlab*, результаты расчетов представлены на рис. 1 и 2.

По результатам расчетов видно, модель демонстрирует увеличение амплитуды сигнала по мере увеличения концентрации частиц. Чем выше концентрация, тем больше источников генерации оптоакустического сигнала.

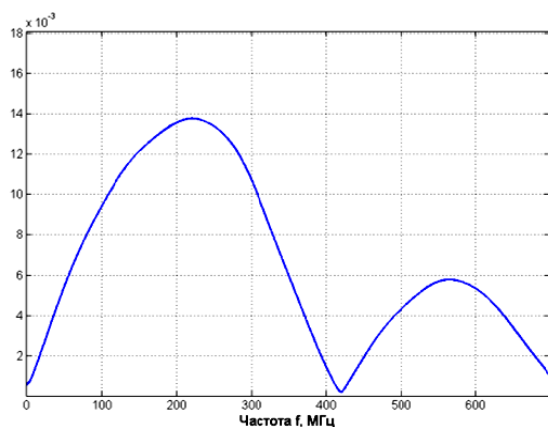


Рис. 2. Частотный спектр, формируемый одним эритроцитом сферической формы

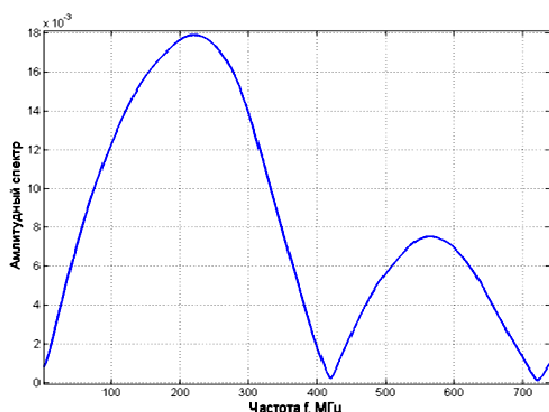


Рис. 3. Частотный спектр, формируемый двадцатью эритроцитами сферической формы

Выводы. Было отмечено, что уровень ОА сигнала монотонно возрастал по мере увеличения концентрации эритроцитов. Амплитуда спектра ОАС возрастала с увеличением количества источников формирования оптоакустического сигнала рис. 3. По результатам моделирования, можно говорить об адекватности предложенной модели расчета поля оптоакустического сигнала от сферических источников поглощения.

Предложенная теория требует дальнейшего развития для случаев, когда будут учитываться эффекты многократного рассеяния, нерегулярность формы эритроцитов, кислородонасыщенность и уровень агрегации. Разработанная модель позволяет, зная закон формирования амплитуды давления от нескольких источников

оптоакустического сигнала $p_f^{several}(\hat{q})$, постро-

ить модель получаемого сигнала от сферических эритроцитов. Для этого необходимо задать случайное распределение эритроцитов в заданном объеме с учетом гематокрита и уровня агрегации. Такой подход требует продолжения исследований в области изучения процесса генерации оптоакустического сигнала в результате воздействия лазера на пробу крови. Если облучать лазерным импульсом биожидкость, содержащую гемоглобин, то ОАС в крови будет иметь уникальный вид, соответствующий вполне определенному количеству красных кровяных телец. Таким образом, можно оценить состав крови и количество кровяных телец. Проведенное моделирование позволяет продолжить работы проводимые в [1-3] по разработке алгоритма диагностики клеток в кровотоке методом проточной цитометрии *in vivo*.

MATHEMATICAL MODELING OF OPTOACOUSTIC SIGNAL FROM ERYTHROCYTES

D.A. KRAVCHUK, I.B. STARCHENKO

Southern Federal University, Taganrog, Shevchenko street, 2, building. "E", Taganrog, 347922, Russia,
e-mail: kravchukda@sfedu.ru

Abstract. The authors have carried out mathematical modeling of generation of an optoacoustic signal from a spherical source. Since 80% of erythrocytes are spherical, it is a model of spherical sources of optoacoustic signal that was considered. When biofluid (blood) is exposed to a laser pulse, it undergoes thermal expansion, which is the process of absorption of light in a limited volume followed by thermal relaxation and radiation of ultrasonic waves. The mechanism of thermal expansion is of interest for medical diagnostics, as it is a non-invasive method of research. Knowing the laws of formation of optoacoustic signal from spherical objects as a result of exposure to laser makes it possible to determine the number of blood corpuscles. Optoacoustic signals can be used to represent the spatial distribution of optical absorbers. The paper

presents a mathematical model which describes the process of formation of optoacoustic signal from erythrocytes, and clearly demonstrates the possibility of creating a laser-based *in vivo* cytometer. The wave equation is solved for short laser pulse and spherical shape of the source of optoacoustic signal in the fluid. The amplitudes of sound pressure are calculated, and the frequency spectrum of the signal is constructed for real sizes of erythrocytes, taking into account the laser radiation absorption medium.

Keywords: laser, diagnostics, optoacoustic waves, biofluid, erythrocytes, spherical sources.

Introduction. The optical and thermoelastic properties of tissues can be investigated by detecting sound pressure waves using ultrasound technology after illumination with laser radiation. This method has two advantages. With optoacoustic imaging, tissues are usually irradiated using a short pulse laser. The tissues absorb the energy of the incident radiation, heat, undergo thermoelastic expansions, and then generate ultrasonic waves.

Images can be generated with better contrast than in the case of conventional ultrasound images; moreover, the images received using *optoacoustic signal* (OAS) can represent deeper tissues as compared to conventional ultrasound imaging techniques. Methods of optoacoustic flowmetry were also used to detect circulating melanoma cells in human blood and lymph nodes [7]. In another study, the optoacoustic method was used along with conventional ultrasound imaging to detect and stage deep vein thrombosis [8]. Most of the red blood cells, and that is 80%, are of biconcave spherical shape. About 20% can be of some other shape: oval, cup-shaped, spherical, sickle-shaped; therefore, we conducted research of optoacoustic signal generation for scatterers of spherical shape.

The goal of the study was to develop a mathematical model describing the formation of OAS from a spherical absorption source using an erythrocyte as an example.

The wave equation for the pressure created when optical radiation is absorbed under the conditions of thermal insulation:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial H}{\partial t}$$

where β is the isobaric thermal expansion coefficient, C_p is the heat capacity per unit weight, v_s is the speed of sound in the illuminated area. Here, H is the thermal energy released by the optical radiation per unit time per unit volume [5].

Solving the non-homogeneous partial differential equation, one can obtain analytical solutions of the equation for some simple geometries (for example, a layer, a cylinder, a sphere, etc.) with the appropriate boundary conditions, namely,

the continuity of pressure and the normal component of particle velocity. The pressure of an OAS for uniform illumination of a spherical absorber at distance r in the surrounding medium can be found as [5]

$$p_f^{ome}(\hat{\tau}) = \frac{i\mu\beta F v_s^2}{2\pi C_p (r/a)} \int_{-\infty}^{\infty} d\hat{q} \frac{\left[\sin \hat{q} - \hat{q} \cos \hat{q} \right]}{\hat{q}^2 \left[\left(1 - \hat{\rho} \right) \left(\frac{\sin \hat{q}}{\hat{q}} \right) - \cos \hat{q} + i \hat{\rho} \hat{v} \sin \hat{q} \right]} e^{-i\hat{q}\hat{\tau}}$$

where dimensionless frequency is $\hat{q}$, a is the radius of the spherical absorber, dimensionless values $\hat{\rho} = \rho_s / \rho_f$ and $\hat{v} = v_s / v_f$ are density and sound velocity ratios, respectively. The subscripts s and f correspond to the absorber and the surrounding liquid medium, respectively, and $\hat{\tau}$ is dimensionless time.

Materials and methods. We have carried out two-dimensional modeling using the example of a blood sample consisting of 98 per cent erythrocytes, not taking into account the contribution of leukocytes and thrombocytes to the absorption of optical radiation. The average radius of erythrocytes is assumed to be 2.7 μm , the density for erythrocytes $\rho_s = 1090 \text{ kg/m}^3$, the sound velocity 1090 m/s. The value of the density of the medium in which the erythrocytes were placed $\rho_f = 1005 \text{ kg/m}^3$ and the speed of sound $v_f = 1498 \text{ m/s}$. [7] It was assumed that the cells were exposed to laser of constant intensity, regardless of their orientation. The parameters of laser were chosen for the available LIMO 100-532/1064-U equipment: Nd:YAG laser with a fixed wavelength of 1064 nm, pulse duration of 84 ns, pulse repetition rate of 10 kHz, with a view of further verifying the modeling results by means of experiment [1-4].

We shall assume that the acoustic waves generated by particles do not interact with each other and do not have multiple scattering. Thus, having an optoacoustic signal from one source, it is possible, taking into account the interference of pressure waves from several spherical sources based on the principle of superposition, to write the formula for the dependence of pressure on multiple sources:

$$p_f^{several}(\hat{q}) = \frac{i\mu\beta I_0 v_s^2 \alpha}{C_p} \frac{\left[\frac{\sin \hat{q} - \hat{q} \cos \hat{q}}{\hat{q}} \right]}{\left[\left(1 - \hat{\rho}\right) \left(\frac{\sin \hat{q}}{\hat{q}} \right) - \cos \hat{q} + i \hat{\rho} \hat{v} \sin \hat{q} \right]} \sum_{n=1}^N \frac{e^{ik_f(|r-r_n|-\alpha)}}{|r-r_n|}$$

The obtained formula describes the dependence of acoustic pressure on sources of spherical shape taking into account the spatial distribution of erythrocytes. Where r is the distance to the observation point, and the vector r_n indicates the direction in space towards the n th erythrocyte.

Results and discussion. The modeling was performed without taking into account the aggregation of erythrocytes; the shape of the erythrocytes was assumed to be spherical. The effects of double and multiple scattering of light waves are negligible. The optical absorption coefficients for spherical cells were assumed to be the identical. The model was built and calculated in the *Matlab* shell, the results of calculations are presented in fig. 1 and 2.

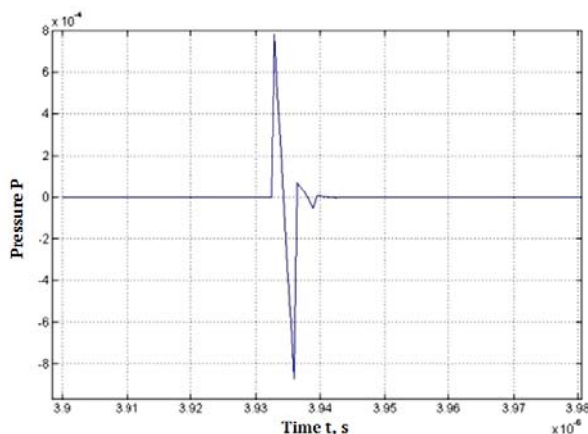


Fig. 1. The signal from one erythrocyte obtained as a result of modeling

The results of the calculations show that the model demonstrates an increase in the amplitude of the signal as the concentration of particles increases. The higher the concentration, the greater is the number of sources generating optoacoustic signal.

Conclusions. It was noted that the optoacoustic signal level increased monotonically as the erythrocyte concentration increased. The amplitude of the OAS spectrum increased with increasing number of sources generating optoacoustic signal (fig. 3). The results of modeling allow us to speak about the adequacy of the proposed model for calculating the field of optoacoustic signal from spherical absorption sources.

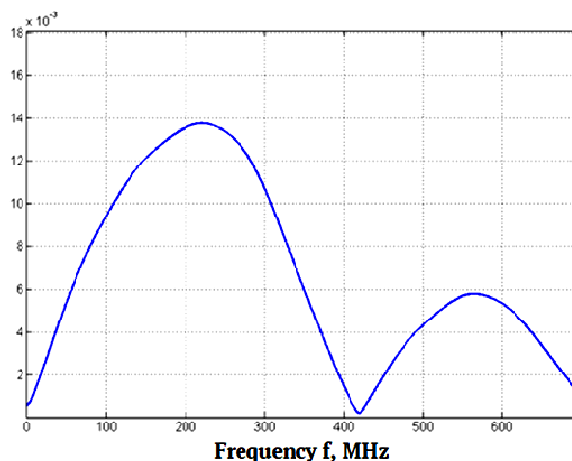


Fig. 2. The frequency spectrum formed by a single erythrocyte of spherical shape

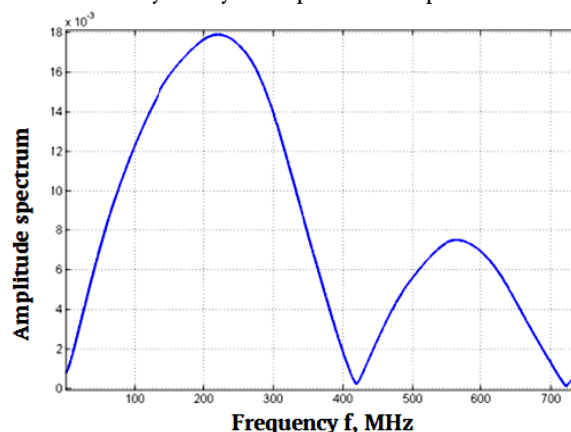


Fig. 3. The frequency spectrum formed by twenty erythrocytes of spherical shape

The proposed theory requires further development for cases in which multiple scattering effects, irregular shape of erythrocytes, oxygen saturation, and aggregation level will be taken into account. The developed model makes it possible, knowing the law of formation of amplitude of pressure from several sources of optoacoustic signal

$p_f^{several}(\hat{q})$, to construct a model of the signal

received from spherical erythrocytes. To do this, it is necessary to define a random distribution of erythrocytes in a given volume, taking into account the hematocrit and the aggregation level. This approach requires further research into the process of optoacoustic signal generation as a result of exposure of a blood sample to laser. If a bi-fluid containing hemoglobin is irradiated with a laser pulse, the OAS in the blood will have a unique form corresponding to a quite definite number of red blood cells. Thus, the composition of blood and the number of blood cells can be es-

timated. The performed modeling makes it possible to continue the work carried out in [1-3] to de-

velop an algorithm of detecting cells in the blood stream using the method of *in vivo* flow cytometry.

Литература

1. Кравчук Д.А., Старченко И.Б., Кириченко И.А. Прототип оптоакустического лазерного цитомера // Медицинская техника. 2017. №5. С. 4–7.
2. Кравчук Д.А., Орда-Жигулина Д.В., Слива Г.Ю. Экспериментальные исследования оптоакустического эффекта в движущейся жидкости // Известия ЮФУ. Технические науки. 2017. № 4 (189). С. 246–254.
3. Кравчук Д.А. Экспериментальные исследования и моделирование процесса генерации оптоакустических волн // Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона». 2017. №2. URL: ivdon.ru/ru/magazine/archive/n2y2017/4234.
4. Кравчук Д.А. Теоретические исследования генерации оптоакустических волн в жидкости цилиндрическими поглотителями // Электронный научный журнал Инженерный вестник Дона. 2017. №3. URL: <http://www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/N3y2017/4350> ISSN 2073-8633.
5. Diebold G.J., “Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions,” in Photoacoustic Imaging and Spectroscopy // edited by L. V. Wong. Taylor & Francis Group, LLC. London, 2009. Chap. 1, P. 3–17.
6. Karpouk A.B., Aglyamov S.R., Mallidi S., Shah J., Scott W.G., Rubin J.M., Emelianov S.Y., Combined ultrasound and photoacoustic imaging to detect and stage deep vein thrombosis: Phantom and ex vivo studies // Biomed. Opt. 2008. Vol. 13(5). P. 1–8.
7. Shung K.K., Yuan Y.W., Fei D.Y., Tarbell J.M. Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood // J. Acoust. Soc. Am. 1984. Vol. 75. P. 1265–1272.
8. Weight R.M., Dale P.S., Viator J.A. Detection of circulating melanoma cells in human blood using photoacoustic flowmetry // Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2009. P. 106–109.

References

1. Kravchuk DA, Starchenko IB, Kirichenko IA. Prototip optoakusticheskogo lazernogo citomera [A prototype of optoacoustic laser-based cytometer]. Meditsinskaya tekhnika. 2017;5;4-7. Russian.
2. Kravchuk DA, Orda-Zhigulina DV, Sliva GYu. Eksperimental'nye issledovaniya optoakusticheskogo effekta v dvizhushcheyasya zhidkosti [Experimental research of the optoacoustic effect in a moving fluid]. Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki. 2017;4(189):246-54. Russian.
3. Kravchuk DA. Eksperimental'nye issledovaniya i modelirovanie protsessa generatsii optoakusticheskikh voln [Experimental research and modeling of the process of generation of optoacoustic waves]. Elektronnyy nauchnyy zhurnal “Inzhenernyy vestnik Dona”. 2017;2. [Internet]. Russian. Available from: <http://www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n2y2017/4234>.
4. Kravchuk DA. Teoreticheskie issledovaniya generatsii optoakusticheskikh voln v zhidkosti tsilindricheskimi poglotitelyami [Theoretical studies of the generation of optoacoustic waves in a liquid by cylindrical absorbers]. Elektronnyy nauchnyy zhurnal “Inzhenernyy vestnik Dona”. 2017;3. [Internet]. Russian. Available from: <http://www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/N3y2017/4350>. ISSN 2073-8633.
5. Diebold GJ. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions. In: Photoacoustic imaging and spectroscopy. Wong LV, editor. London: Taylor & Francis Group, LLC; 2009. Chap. 1.
6. Karpouk AB, Aglyamov SR, Mallidi S, Shah J, Scott WG, Rubin JM, Emelianov SY. Combined ultrasound and photoacoustic imaging to detect and stage deep vein thrombosis: Phantom and ex vivo studies. Biomed. Opt. 2008;13(5);1-8.
7. Shung KK, Yuan YW, Fei DY, Tarbell JM. Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood. J. Acoust. Soc. Am. 1984;75;1265-72.
8. Weight RM, Dale PS, Viator JA. Detection of circulating melanoma cells in human blood using photoacoustic flowmetry. In: Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS; 2009.

ГОМЕОСТАТИЧНОСТЬ НЕЙРОСЕТЕЙ МОЗГА

В.В. ЕСЬКОВ*, В.Ф. ПЯТИН**, Л.Г. КЛЮС*, А.В. МИЛЛЕР*

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

**ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Гагарина, 18, Самара, 443079, Россия

Аннотация. В связи с открытием эффекта Еськова-Зинченко в биомеханике для всех функциональных систем организма человека демонстрируется стохастическая нестабильность. В целом, фундаментальной проблемой современных нейронаук является проблема границ применимости стохастического подхода. Это означает ограничение возможности применимости статистики (и стохастики в целом) для описания различных процессов в нейросетях мозга. Нами представлены доказательства отсутствия статистической устойчивости у подряд получаемых выборок электроэнцефалограмм у одного испытуемого в неизменном гомеостазе. Если нет устойчивости в работе нейросетей мозга, то возникает проблема хаоса и в эффекторных органах, которые управляются нейросетями мозга. В частности, показано отсутствие статистической устойчивости в работе мышц. Матрицы парных сравнений выборок электромиограмм тоже показывают неустойчивость статистических функций распределения $f(x)$ для электромиограмм в неизменном гомеостазе. В этом случае число пар совпадений выборок k уменьшается с $k_1=33$ (для электроэнцефалограмм) до $k_2=12$ (для электромиограмм). Высказываются предположения о механизмах такой стохастической неустойчивости как суперпозиции хаоса мозга с хаосом биопотенциалов мышц.

Ключевые слова: хаос, нейросети, эффект Еськова-Зинченко, электромиограммы.

Введение. В естествознании назревает проблема ограниченности в описании регуляции двигательных функций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) с позиции стохастики. В рамках нового подхода (теория хаоса–самоорганизации – ТХС) [1-6] мы постулируем сейчас кооперацию хаоса и самоорганизации, что составляет двойственную основу с общей неопределенностью в принципах работы нейросетей мозга, как и других регуляторных структур организма человека [6,7,13-16,20,25]. Об этом впервые заговорил N.A. Bernstein [3] в 1947 г.

Наука уже более ста лет использует детерминистские и стохастические подходы в изучении отдельного нейрона и нейросетей мозга в целом. Модели на основе функционального анализа – уравнение Блэйра, модель Ходжкина-Хаксли, компартментно-кластерная теория нейросетей (ККТН) мозга и др., а также и различные стохастические подходы в виде нейро-ЭВМ (НЭВМ), сетей Питса-Мак-Каллока и т.д. (на основе стохастического подхода). Все это свидетельствует о детерминистско-стохастической доминанте в изучении глобальной проблемы: мозг человека и базовые принципы его функционирования при управлении, например, дви-

гательными функциями человека.

Одновременно, изучение мышления и эвристической деятельности мозга обычно дальше в рамках стохастики не происходит. Вся психология тоже базируется на стохастических методах изучения. В целом, в нейронауке доминирует стохастический подход, а мы предлагаем другой подход и понимание принципов работы мозга. В основе этого подхода – хаос и самоорганизация, которые выходят за рамки детерминизма и стохастики.

Хаос и непрерывная самоорганизация в динамике нейросетей демонстрируют отсутствие статистической устойчивости выборок x_i параметров гомеостатического мозга. Нет устойчивости статистических функций распределения выборок параметров электроэнцефалограмм (ЭЭГ). Для нейросетей наблюдается $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$, где j – номер любой выборки в динамике поведения любой популяции нейронов (да и для каждого отдельного нейрона тоже) [4-7,13,14]. Регуляция движений (в гипотезе N.A. Bernstein [3]) происходит в режиме «Повторений без повторений», что сейчас доказано в виде эффекта Еськова-Зинченко не только в биомеханике, но и в работе нейросетей мозга (на примере ЭЭГ в настоящем сообщении) [6,7,13-16,20].

Проблема статистической неустойчивости динамики нейросетей. С позиции *детерминистской и стохастической науки* (ДСН) нейронауки и современное естествознание в целом достигли определенных успехов. Однако всегда оставалась в этих исследованиях проблема хаотической динамики наблюдаемых биоэлектрических процессов (у нас это ЭЭГ). Считалось, что процессы возбуждения отдельных нейронов и пулов – это объект ДСН, конкретно стохастики. При этом специалисты в области *brain research* иногда догадывались, что повторить любой процесс в нейросетях мозга в рамках ДСН весьма проблематично. Впервые открыто и аргументировано на это указал в 1947 г. Н.А. Бернштейн [3], который выдвинул гипотезу о «повторении без повторения» в системах организации движений. Но это была только гипотеза, без должного количественного изучения [6,7,13-16,18,19,21-24]. Доказательство наукой эффективности стохастики в изучении работы нейросетей отсутствует и до настоящего времени [6,7,13-16,20].

Столетиями (весь 19-й и 20-й века) биологи, физиологи и психологи были уверены в морфологической повторяемости структур мозга и создавалась иллюзия, что морфологическое повторение (для этого существует анатомия и атласы мозга) должно обеспечивать и статистическое повторение динамики биосистем. Но это было иллюзией и утверждением из области гипотез. Морфологическая устойчивость и схожесть структур мозга автоматически переносилась на якобы одинаковое устройство функций и регуляций в нейросетях мозга. Более того, современная *brain research* базируется именно на стохастическом подходе, что совершенно ошибочно [17-24,28,29].

Десятилетиями нейрофизиология изучала связи между ядрами, различными структурами мозга и при этом возникала вторая иллюзия о якобы каких-то знаниях, о функциях мозга [26,27,29,30]. Если морфология подобна, то и функции нейросетей тоже подобны (одинаковы). В этом все были глубоко уверены, и, зная морфологию (структуру мозга) и характер связей между структурами (ядрами, группами нейронов), пытались сформулировать знания о работе мозга.

Морфофункциональная организация мозга сейчас является основой неврологии, нейробиологии, психологии и других наук. Последние годы активно привлекаются новейшие методы сканирования структур мозга, находяще-

гося в разных условиях. Возникают даже новые гипотезы о работе мозга, новые знания о строении и функции мозга, его отделов, проводящих путях, системах регуляции и управления [4-7,13-16,17-24,28,29].

Однако при этом никто не изучает повторяемость этих связей и регистрируемых процессов возбуждения. Есть ли какая-либо возможность повторить тот или иной вид возбуждения, ту или иную выборку ЭЭГ или *электро-нейрограммы* (ЭНГ)? Что и как можно повторить и до какой степени повторяются ЭЭГ и ЭНГ в нейросетях мозга? Следуя сомнениям Н.А. Бернштейна относительно повторяемости движений, сейчас можно гипотетически говорить о не повторяемости ЭЭГ и ЭНГ. Однако, что из этого значимо для нейрофизиологии, психологии и всей науки? О какой повторяемости может идти речь, если мы изучаем гомеостатичный мозг, находящийся в спокойном состоянии (релаксации) и в якобы неизменном морфологическом состоянии [4-7,13,19-24,28]? Что понимать под изменениями или неустойчивостью в работе нейросетей мозга?

За 70 лет с момента опубликования работы Н.А. Бернштейна [3] никто не пытался расшифровать и изучить гипотезу «повторение без повторений», а если и возникала такая проблема, то она оставалась без ответа. Доминировала догма естествознания: все процессы (включая работу мозга) можно описывать в рамках функционального анализа или с позиции стохастики. Считалось, что достаточно построить уравнение или найти статистическую функцию распределения $f(x)$, и мы уже обладаем полной информацией о процессе [25-27,29,31].

В рамках функционального анализа была построена теория Ходжкина-Хаксли и записаны уравнения для транспорта ионов на мембранах. Разработчики получили Нобелевские премии, но при этом никто не задался вопросом о повторении в описании генерации потенциалов действия одним нейроном или суммарной биоэлектрической активности популяции нейронов (например, в виде ЭЭГ) [5-7,13-16].

Первые сомнения зародились у Н.А. Бернштейна [3] в 1947 г. в связи с изучением им организации движений, когда он декларировал наличие как минимум пяти (*A, B, C, D, E*) систем регуляции любого вида движений. Он утверждал, что роль и значение (вес) этих систем непрерывно (а мы сейчас добавляем – и

хаотически) изменяются. Тогда, действительно, любые движения произвольно повторить невозможно

С позиции стохастики, мы доказали, что любой акт движения не может быть произвольно статистически повторен. Все происходит без повторений с позиции стохастики и тем более в рамках функционального анализа [1-7,13-16]. В психологии установлен эффект Еськова-Зинченко, который доказывает статистическую неустойчивость любого акта движения в биомеханике. И это, как оказалось, касается и произвольных, и непроизвольных движений [12,17-23,30].

Для примера из области нейросетей мозга мы представляем матрицу парного сравнения 15-ти выборок ЭЭГ (табл.) у одного и того же испытуемого в неизменном гомеостазе. Из этой таблицы следует, что доля стохастики в оценке ЭЭГ не превышает вероятности $p < 0.33$ (остальные пары выборок ЭЭГ нельзя отнести к одной генеральной совокупности). Хаос преобладает и в ЭМГ, где обычно $k=12$, что крайне мало [16-23]!

Матрица парного сравнения выборок электроэнцефалограмм одного и того же здорового человека (число повторов $N=15$), использовался критерия Вилкоксона (критерий значимости $p < 0.05$, число совпадений $k=33$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.32	0.05	0.10	0.64	0.01	0.55	0.00	0.28	0.31	0.00	0.90	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	0.58
3	0.32	0.00		0.75	0.00	0.03	0.67	0.19	0.00	0.01	0.30	0.02	0.10	0.00	0.00
4	0.05	0.00	0.75		0.00	0.07	0.83	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	0.04	0.00	0.00
5	0.10	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.41	0.38	0.66	0.03	0.00	0.21	0.00	0.00
6	0.64	0.00	0.03	0.07	0.00		0.21	0.86	0.00	0.21	0.52	0.00	0.66	0.00	0.00
7	0.01	0.00	0.67	0.83	0.00	0.21		0.02	0.00	0.00	0.01	0.19	0.00	0.00	0.00
8	0.55	0.00	0.19	0.00	0.41	0.86	0.02		0.08	0.93	0.15	0.00	0.97	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.38	0.00	0.00	0.08		0.06	0.00	0.00	0.07	0.00	0.01
10	0.28	0.00	0.01	0.00	0.66	0.21	0.00	0.93	0.06		0.00	0.00	0.36	0.00	0.00
11	0.31	0.00	0.30	0.06	0.03	0.52	0.01	0.15	0.00	0.00		0.00	0.05	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.90	0.00	0.10	0.04	0.21	0.66	0.00	0.97	0.07	0.36	0.05	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	0.58	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

При изучении работы нейросетей дыхательного центра в 70-е годы 20-го века было показано, что будете ли вы регулярно дышать (сознательно), или дышать во сне (бессознательно), но повторить любой акт вдоха или выдоха в рамках стохастики – весьма затруднительно. Все происходит хаотично «без повторений», как предполагал Н.А. Бернштейн в 1947 г.

Однако, степень этого хаоса никто не измерял и не моделировал, многие ученые были уверены в моделях динамического хаоса Лоренца при описании движений и нейросетей мозга. Нет количественных данных в этой области с позиции современной науки. Мы остаемся в рамках стохастической догмы об устойчивости (стохастической) в системах регуляции движений, в частности, в работе нейросетей мозга.

Центральная догма (или иллюзия?) естествознания (и особенно теория нейросетей мозга и всей науки о мозге) продолжает доминировать во всей медицине, биологии и психологии. Мы все измеряем в рамках стохастики или даже в рамках функционального анализа [3-7,13-16,20]. Это касается и нейронаук, которые активно оперируют *спектральными плотностями сигнала* (СПС), *автокорреляционными $A(t)$* и *фрактальными размерностями*.

Аналог принципа неопределенности Гейзенберга в теории нейросетей. Теоретическая биофизика и нейробиология с момента своего возникновения постоянно пытаются найти аналогии поведению сложных биологических динамических систем (БДС) и объектов неживой природы в области ДСН.

Существенно, что в этих многочисленных попытках существует очень мало попыток установить аналогии между объектами квантовой механики и системами *третьего типа* (СТТ). В рамках теории хаоса-самоорганизации (ТХС) мы ввели принцип неопределенности (2-го типа) для сложных СТТ-*complexity*, который является некоторым аналогом соотношения Гейзенберга [17-24,28,31]. Однако проблема неопределенности динамики поведения объектов микромира может реально иметь некоторые общие корни с объектами макромира, например, со сложными биосистемами (*complexity*).

На это обращал внимание и М. Гелл-Манн в своём известном обращении по проблеме неопределённости для *complexity*, но при этом нобелевский лауреат оставался в рамках ДСН. Он считал *complexity* объектом динамического хаоса Лоренца. Принципиальная непредсказуемость и неповторимость динамики поведения сложных динамических систем обусловлена особыми свойствами сложных БДС, которые мы сейчас определяем, как СТТ.

В современной теоретической биофизике СТТ определяют, как *complexity*, но при этом нет строгого определения этих систем и их свойств [17-24,28,29]. Сейчас мы говорим о неизменном гомеостазе мозга (его нейросетей), если сохраняются параметры квазиаттракторов (КА) ЭЭГ, ЭНГ или ЭМГ у испытуемого (в его неизменном гомеостазе). При этом выборки ЭЭГ, ЭМГ непрерывно и хаотически изменяются (табл.1). Они демонстрируют стохастическую неустойчивость, когда получить произвольно $f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$ практически невозможно [1-7,13-14].

Первые попытки ввести некоторые понятия о СТТ были выполнены 68 лет назад W. Weaver в его известной публикации «*Science and complexity*». Однако, вводя понятие организованной сложности, он тогда не выполнил систематизацию таких объектов, их основных свойств и, главное, не предложил методы и модели для их описания. Его гениальная догадка, как и гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений», оставалась без изучения и доказательства. Господство функционального анализа и стохастики в биомедицине продолжается и сейчас. Это же составляет и основу современных нейронаук (*Brain research*).

Традиционные физические подходы в биофизике на уровне *complexity*, как это и представлял в 50-х годах 20-го века A. Hill, не дали нужных результатов из-за особых свойств СТТ [1-6]. Многочисленные попытки H. Haken и I.R. Prigogine в области синергетики и теории *complexity* также закончились безрезультатно в плане выделения особого математического аппарата и особых моделей для описания *complexity* с самоорганизацией [8-11,13,16,17-24,28].

Более того, сам I.R. Prigogine особым образом выделил системы в природе, которые современная наука не изучает и не описывает. Речь идёт об уникальных системах, без их повторения в пространстве и времени. Однако именно эти системы и составляют основные объекты в биологии и медицине [1-7,13-15,26,27,29,31]. СТТ составляют основу всей современной медицины, биологии и психологии.

Во-первых, все СТТ (*complexity* в трактовке Пригожина-Хакена) не имеют точек покоя в традиционном (с позиции ДСН) плане. Например, для СТТ никогда их вектор состояния системы (ВСС) $x=x(t)$ не сможет продемонстрировать стационарный режим в виде $dx/dt=0$. Для любой СТТ их ВСС в фазовом пространстве состояний (ФПС) испытывает непрерывное и хаотическое движение.

Это движение (как и движение электрона в условиях энергетических ограничений, например, в потенциальной яме или на определённом энергетическом уровне в атоме) ограничено определёнными рамками, накладываемыми на фазовые координаты. Таким образом, СТТ не имеет стационарных режимов в аспекте ДСН, но их движение в ФПС – ограниченное [5-7,13-15]. Эти ограничения имеют аналоги с принципом Гейзенберга в квантовой механике, но есть и специфика СТТ [16-21].

Во-вторых, в биомеханике такими фазовыми координатами являются положение конечности (пальца при постуральном треморе) по отношению к регистрирующему датчику – $x_1=x_1(t)$ и скорость перемещения конечности $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$. Для ЭЭГ и ЭМГ координаты биопотенциалов $x_i(t)$ образуют фазовое пространство вектора $x=x(t)=(x_1, x_2)^T$, где $x_2=dx_1/dt$, а площадь квазиаттрактора (КА) $S=\Delta x_1 \Delta x_2$, где Δx_1 – вариационные размахи любой координаты x_i [5-7,14-16,20]. В качестве примера мы представляем фазовые траектории (портреты) для ЭЭГ и ЭМГ (рис. 1, 2).

На фазовой плоскости вектора $x=(x_1, x_2)^T$ можно реально построить фазовые траектории, которые всё-таки будут иметь определённые границы в пределах фазового пространства. Эти границы образуют некоторую область в ФПС, которая характеризует физиологическое (психическое) состояние субъекта (испытуемого) и которую мы будем обозначать как КА [1-7,13]. Объём (или его площадь S) КА (V_G) является важной характеристикой объекта, и он используется сейчас нами в биологии, психологии и медицине для диагностики функций организма испытуемого [23-29,31].

Таким образом, КА – важная характеристика любой СТТ (*complexity*), динамики поведения их ВСС. Гомеостаз мозга тоже описывается КА [15-24,26,28,29], если мы будем определять в качестве фазовой координаты величину биопотенциалов $x_1(t)$ и ее скорость изменения $x_2=dx_1/dt$.

Создаваемая нами ТХС включает в себя 5 принципов организации СТТ: компартментно-кластерное строение, свойство «мерцания» СТТ (когда непрерывно $dx/dt \neq 0$), эволюцию СТТ и их телеологическое движение к некоторому конечному КА, наконец, возможность выхода не только за 3 сигмы, но и за 10, 20-ть сигм, что в стохастике исключено полностью. Последнее

свойство гигантских отклонений от координат центра КА характерно только для БДС.

Именно эти принципы и эти новые методы (расчета КА) и лежат сейчас в основе работы мозга, организации активности его нейросетей [15,20,17]. Подчеркнем, что нейросети мозга, их хаотичная динамика задает общий хаотичный непрерывный калейдоскоп статистических функций распределения выборок ЭЭГ, всей эффекторной части. В первую очередь речь идет о нервно-мышечной системе, которая регулируется структурами мозга.

Заключение. Сейчас мы говорим о гомеостатичном мозге, его гомеостаз проявляется в неизменности параметров *квазиаттракторов* биоэлектрической активности нейросетей мозга (у нас это ЭЭГ и как следствие, ЭМГ в табл.).

Гомеостаз мозга (и его частей, кластеров) сейчас активно нами моделируется в рамках

компарментно-кластерной теории биосистем, которая оценивает иерархические системы в рамках детерминистских моделей, но с особым хаотическим изменением параметров самих этих моделей. Это новое направление в нейробиологии и физиологии *центральной нервной системы*, и оно требует существенных пересмотров в моделировании нейросетей мозга.

Описывать их с позиции стохастики не имеет смысла, т.к. любая регистрируемая выборка ЭЭГ (или ЭМГ) является уникальной. Ее статистические функции и статистические характеристики неповторимы произвольно. Доля стохастики в динамике поведения нейросетей мозга не превышает обычно 30-35%, и не только в биомеханике, но и в изучении гомеостатического мозга человека.

HOMEOSTASIS OF BRAIN NEURAL NETWORK

V.V. ESKOV*, V.F. PYATIN**, L.G. KLYUS*, A.V. MILLER*

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

**Samara State Medical University of the Health Ministry, Gagarina Street, 18, Samara, 443079, Russia

Abstract. In connection with the discovery of Eskov-Zinchenko effect in biomechanics, stochastic instability is demonstrated for all functional systems of the human body. The fundamental problem of all neuroscience today is that of the limits of applicability of the stochastic approach. In fact, it means answering the question of the applicability of statistics (and stochastics in general) to describe the various processes in neural networks of the brain. The paper presents evidence of lack of statistical stability in consecutively received samples of *electromyograms* (EMG). If there is no stability in the work of brain neural networks, we also encounter the problem of chaos in effector organs, which are controlled by brain neural networks. In particular, the study demonstrated the absence of statistical stability in the work of muscles. The pairwise comparisons matrices of EMG samples show greater instability of distribution functions $f(x)$ for EMG. In this case, the number k of matching pairs of samples decreases from $k_1=33$ (for electroencephalograms) to $k_2=12$ (for EMG). The paper presents assumptions about the mechanisms of such stochastic volatility.

Keywords: chaos, neural networks, Eskov-Zinchenko effect.

Introduction. Natural science has encountered the problem of limitations connected with describing the regulation of motor functions by the *central nervous system* (CNS) from the standpoint of stochastics. In the framework of the new approach (*the theory of chaos-self-organization* – TCS) [1-6], we are now postulating cooperation of chaos and self-organization, which forms a dual basis with a total uncertainty in the functioning principles of neural networks in the brain, as well as of other regulatory structures of the human body [6,7,13-16,20,25]. This was first mentioned by N. A. Bernstein [3] in 1947.

Science has used deterministic and stochastic

approaches for more than a hundred years to study the individual neuron and the neural networks of the brain as a whole. Models based on functional analysis – the Blair equation, the Hodgkin-Huxley model, the *compartment-cluster theory of neural networks* (CCTNN), etc., as well as various stochastic approaches in the form of a *neurocomputer*, McCulloch-Pitts networks, etc. (based on the stochastic approach). All this testifies to the deterministic-stochastic dominant in the study of the global problem: the human brain and the basic principles of its functioning in regulating, for example, the locomotor functions of man.

At the same time, the study of thinking and of

heuristic activity of the brain within the framework of stochastics, as a rule, does not go any further. All psychology is also based on stochastic methods of research. In general, neuroscience is dominated by the stochastic approach, and we are offering a different approach and a different understanding of brain functions. This approach is based on chaos and self-organization, which go beyond determinism and stochastics.

Chaos and continuous self-organization in the dynamics of neural networks demonstrate the lack of statistical stability of samples x_i of homeostatic brain parameters. There is no stability of statistical functions for the distribution of samples of *electroencephalogram* (EEG) parameters. For neural networks, $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$, where j is the number of any sample in the behavior dynamics of any population of neurons (and for each individual neuron as well) [4-7,13,14]. Regulation of movements (in the hypothesis of N. A. Bernstein [3]) is carried out in the mode of “repetition without repetition”, which has now been proven in the form of the Eskov-Zinchenko effect not only in biomechanics, but also in the work of neural networks of the brain (as shown on the example of EEG in the present paper) [6,7,13-16,20].

The problem of statistical instability of the dynamics of neural networks. From the point of view of *deterministic and stochastic science* (DSS), brain research and modern natural science in general have achieved a certain success. However, these studies have always faced the problem of chaotic dynamics of the observed bioelectric processes (in our case, EEG). It has been believed that the processes of excitation of individual neurons and pools are the object of DSS, more specifically, stochastics. Some specialists in the field of *brain research* suspected that repeating every process in the brain neural networks in the framework of DSS is very problematic. This was for the first time openly and convincingly demonstrated in 1947 by N.A. Bernstein [3], who put forward the hypothesis of “repetition without repetition” in the systems of movement organization. But that was only a hypothesis, not supported by proper quantitative research [6,7,13-16,18,19,21-24]. The effectiveness of stochastics in studying the work of brain neural networks has not been scientifically proved up to the present day [6,7,13-16,20].

For centuries (throughout the 19th and 20th century), biologists, physiologists and psychologists were sure of the morphological repeatability of the brain structures, which created the illusion

that morphological repetition (that is what the anatomy and brain atlases are for) should also ensure statistical repetition of biological systems dynamics. But that was an illusion and a hypothetical statement. Morphological stability and similarity of brain structures were automatically transferred to the supposedly identical design of functions and regulation in neural networks. Moreover, it is on the stochastic approach that modern *brain research* is based, which is completely erroneous [17-24,28,29].

For decades, neurophysiology has studied the connections between nuclei and various structures of the brain; as a result, a second illusion emerged – that of supposedly having some knowledge about the functions of the brain [26,27,29,30]. If the morphology is similar, then the functions of brain neural networks are also similar (identical). Everyone was deeply convinced of that and, knowing the morphology (the structure of the brain) and the nature of the connections between the structures (nuclei, groups of neurons), they tried to formulate knowledge about the work of the brain.

Morphofunctional organization of the brain is now the basis of neurology, neurobiology, psychology and other sciences. Recent years have seen active use of the latest methods of scanning brain structures under different conditions. There are even new hypotheses about the work of the brain, new knowledge about the structure and function of the brain, its regions, conductive pathways, systems of regulation and control [4-7,13-16,17-19,21-24,28,29].

However, no one is studying the repeatability of these connections and the recorded excitation processes. Is there any way to repeat this or that kind of stimulation, this or that EEG or *electroneurogram* (ENG) sample? What and how can be repeated, and to what extent are EEGs and ENGs repeated in the brain neural networks? Following the doubts of N.A. Bernstein concerning the repeatability of movements, we can now hypothetically speak of the non-repeatability of EEG and ENG. However, what of this is significant for neurophysiology, psychology, and the whole of science? What kind of repeatability can we talk about if we study the homeostatic brain in a calm state (state of relaxation) and in an allegedly unchanged morphological state [4-7,13,19,21-24,28]? What is implied by changes or instability in the work of neural networks?

For 70 years since the publication of the work of N.A. Bernstein [3], no one tried to decipher and

study the hypothesis of “repetition without repetition”, and if such a problem arose, it remained unsolved. The dogma of natural science had dominant influence: all processes (including brain work) can be described in terms of functional analysis or stochastics. It was believed that it is sufficient to construct an equation or to find the statistical distribution function $f(x)$, and we will already have complete information about the process [26,27,29,31].

Within the framework of functional analysis, the Hodgkin-Huxley theory was constructed, and equations for membrane ion transport were written down. The developers of the theory received Nobel Prizes, but no one questioned repetition in the description of the generation of action potentials by a single neuron or of total bioelectric activity of a neuron population (for example, in the form of an EEG) [5-7,13-16].

The matrix of pairwise comparison of electroencephalogram samples of the same healthy person (the number of repetitions $N=15$), according to the Wilcoxon test (significance $p<0.05$, the number of coincidences $k=33$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.32	0.05	0.10	0.64	0.01	0.55	0.00	0.28	0.31	0.00	0.90	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	0.58
3	0.32	0.00		0.75	0.00	0.03	0.67	0.19	0.00	0.01	0.30	0.02	0.10	0.00	0.00
4	0.05	0.00	0.75		0.00	0.07	0.83	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	0.04	0.00	0.00
5	0.10	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.41	0.38	0.66	0.03	0.00	0.21	0.00	0.00
6	0.64	0.00	0.03	0.07	0.00		0.21	0.86	0.00	0.21	0.52	0.00	0.66	0.00	0.00
7	0.01	0.00	0.67	0.83	0.00	0.21		0.02	0.00	0.00	0.01	0.19	0.00	0.00	0.00
8	0.55	0.00	0.19	0.00	0.41	0.86	0.02		0.08	0.93	0.15	0.00	0.97	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.38	0.00	0.00	0.08		0.06	0.00	0.00	0.07	0.00	0.01
10	0.28	0.00	0.01	0.00	0.66	0.21	0.00	0.93	0.06		0.00	0.00	0.36	0.00	0.00
11	0.31	0.00	0.30	0.06	0.03	0.52	0.01	0.15	0.00	0.00		0.00	0.05	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.90	0.00	0.10	0.04	0.21	0.66	0.00	0.97	0.07	0.36	0.05	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	0.58	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

N.A. Bernstein had the first doubts [3] in 1947 in connection with his study of movement organization, when he declared the existence of at least five (*A, B, C, D, E*) systems of regulation of any kind of movements. He argued that the role and significance (weight) of these systems are continuously (and, as we are now adding, chaotically) changing. Then, indeed, one cannot repeat any movements voluntarily.

From the standpoint of stochastics, we have proved that any act of motion cannot be repeated voluntarily and in a statistically significant way. Everything happens without repetition from the standpoint of stochastics, and especially in the

framework of functional analysis [1-7,13-16]. In psychology, the Eskov-Zinchenko effect has been established, which proves the statistical instability of any motor act in biomechanics. And this, as it turned out, concerns both voluntary and involuntary movements [12,17-23,30].

As an example from the sphere of brain neural networks, we present a matrix of pairwise comparison of 15 EEG samples (Table) in the same subject in unchanged homeostasis. From this table it follows that the stochastic share in the assessment of EEG does not exceed the probability $p \leq 0.33$ (the remaining pairs of EEG samples cannot be referred to one population). Chaos also prevails in EMG, where usually $k=12$, which is extremely little [16-23]!

Research of the neural networks of the brain respiratory center in the 1970s showed that whether you breathe regularly (consciously) or breathe in your sleep (unconsciously), it is extremely difficult to repeat any act of inhalation or exhalation in terms of stochastics. Everything happens chaotically “without repetition”, as N.A. Bernstein supposed in 1947. However, the degree of this chaos has not been measured or modeled, many scientists were confident that the Lorentz models of dynamic chaos could be used in describing movements and brain neural networks. There are no quantitative data in this area from the standpoint of modern science. We remain within the framework of the stochastic dogma of (stochastic) stability in the systems of movement regulation, in particular, in the work of brain neural networks.

The central dogma (or illusion?) of natural science (and especially of the theory of brain neural networks and the whole brain science) continues to dominate throughout medicine, biology and psychology. We measure everything in terms of stochastics or even in terms of functional analysis [7,13-16,20]. This applies to neuroscience as well, which actively operates *power spectral densities* (PSD), *autocorrelations* $A(t)$, and fractal dimensions.

Analogue of the Heisenberg uncertainty principle in the theory of brain neural networks. Since their inception, theoretical biophysics and neurobiology have been constantly trying to find analogues of the behavior of complex *biological dynamic systems* (BDS) and inorganic natu-

ral objects in the field of DSS.

It is noteworthy that among these numerous attempts there are very few attempts to establish analogies between objects of quantum mechanics and *third type systems* (TTS). Within the framework of the *theory of chaos-self-organization* (TCS), we have introduced the principle of uncertainty (second type) for complex TTSs (*complexities*), which is a kind of analogue of the Heisenberg's relation [17-24,28,31]. However, the problem of uncertainty in the dynamics of the behavior of microcosm objects may actually have some common roots with objects of the macrocosm, for example, with complex biosystems (*complexities*).

M. Gell-Mann also drew attention to this in his famous statement on the problem of uncertainty for *complexity*, but the Nobel laureate remained within the framework of DSS. He considered *complexity* as an object of the Lorentz dynamic chaos. The fundamental unpredictability and uniqueness of the dynamics of behavior of complex dynamic systems is due to the specific properties of complex BDSs, which we are now defining as TTSs.

In modern theoretical biophysics, TTSs are defined as *complexities*, but there is no strict definition of these systems and their properties [17-119,21-29]. Now we speak about unchanged homeostasis of the brain (its neural networks) if the parameters of *quasi-attractors* (QAs) of EEG, ENG or EMG of the test subject remain unaltered (in his unchanged homeostasis). In this case, EEG and EMG samples change continuously and chaotically (Table 1). They demonstrate a stochastic instability, when it is practically impossible to obtain voluntarily $f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$ [1-7,13-15].

The first attempts to introduce some concepts concerning TTSs were performed 68 years ago by W. Weaver in his famous publication *Science and complexity*. However, introducing the concept of organized complexity, he did not then systematize such objects, their basic properties and, most importantly, did not offer any methods or models for their description. His ingenious conjecture, like N.A. Bernstein's hypothesis about "repetition without repetition", remained without investigation or proof. The biomedical science still remains dominated by functional analysis and stochastics. The same remains the basis of modern *brain research*.

Traditional physical approaches in biophysics at the level of *complexity*, as represented by A. Hill in the 1950s, did not yield the desired results because of the special properties of TTSs [1-6]. Numerous attempts by H. Haken and I.R. Prigogine in

the field of synergetics and *complexity* theory also yielded no results in terms of suggesting a special mathematical apparatus or special models for describing a *complexity* with self-organization [8-11,13,16-19,21-24,28,29].

Moreover, I.R. Prigogine himself specifically singled out the systems in nature that modern science does not study or describe. Those are unique systems not recurring in space or time. However, it is these systems that are the main objects of biology and medicine [1-7,13-15,26,27,29,31]. TTSs form the basis of all modern medicine, biology and psychology.

First, all TTSs (*complexities* in the interpretation of Prigogine and Haken) have no rest points in the traditional (from the position of DSS) understanding. For example, for TTSs, the *system state vector* (SSV) $x=x(t)$ will never be able to demonstrate a steady-state regime in the form $dx/dt=0$. For any TTS, the SSV in the *phase space of states* (FSS) undergoes continuous chaotic movement. This movement (like the movement of an electron in the conditions of energy constraints, for example, in a sink or at a certain energy level in the atom) is limited to certain constraints imposed on the phase coordinates. Thus, TTSs do not have steady-state regimes in the aspect of DSS, but their movement in the FSS is restricted [5-7,13-15]. These constraints have analogues to the Heisenberg principle in quantum mechanics, but TTSs have their own specific features as well [16-21].

Secondly, in biomechanics, such phase coordinates are the position of the limb (finger, in postural tremor) with respect to the recording sensor – $x_1=x_1(t)$ and the speed of limb movement $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$. For EEG and EMG, the coordinates of the biopotentials $x_i(t)$ form the phase space of the vector $x=x(t)=(x_1, x_2)^T$, where $x_2=dx_1/dt$, and the area of the quasi-attractor (QA) $S=\Delta x_1 \Delta x_2$, where Δx_1 is the variation range of any coordinate x_i [5-7,13-16,20]. As an example, we present phase trajectories (portraits) for EEG and EMG (Fig. 1, 2).

On the phase plane of the vector $x=(x_1, x_2)^T$, one can actually construct phase trajectories which still have certain constraints within the phase space. These boundaries form a certain area in the FPS, which characterizes the physiological (mental) state of the subject (testee) and which we will refer to as QA [1-7,13]. The volume (or its area S) of QA (V_Q) is an important characteristic of the object, and we now use it in biology, psychology and medicine to diagnose the functions of the subject's body [23,24,26-29,31].

Thus, QA is an important characteristic of any TTS (*complexity*), the dynamics of the behavior of their SSV. The homeostasis of the brain is also described by QA [15-24,28,29] if we take the value of biopotentials $x_1(t)$ and the rate of its change $x_2=dx_1/dt$ as the phase coordinate.

The TCS we are creating involves 5 organization principles of TTSs: compartment-cluster structure, the “flickering” property of TTSs (when $dx/dt \neq 0$ is continuous), the evolution of TTSs and their teleological movement to some finite QA, and, finally, the possibility of going beyond not only 3 sigma, but also beyond 10 or 20 sigma, which is completely excluded in stochastics. The latter property of giant deviations from the coordinates of the QA center is characteristic only of BDSs.

It is these principles and these new methods (of calculating QA) that now lie at the basis of the work of the brain, of the organization of its neural networks activity [15,17,20]. We emphasize that neural networks, with their chaotic dynamics, predetermine the general chaotic and continuous kaleidoscope of statistical distribution functions of EEG samples, of the effector part in general. First of all, we are talking about the neuromuscular system, which is regulated by brain structures.

Conclusions. We are now talking about the homeostatic brain; its homeostasis manifests itself in the invariance of the parameters of the *quasi-attractors* of brain neural networks bioelectric activity (in this case, EEG and, as a consequence, EMG – see Table).

We are now actively working on a model of brain homeostasis of the (and its parts, clusters) within the framework of *compartment-cluster theory of biosystems*, which estimates hierarchical systems within the framework of deterministic models, but with a specific chaotic change in the parameters of these models themselves. This is a new direction in neurobiology and physiology of the *central nervous system*, and it requires significant revision of brain neural networks modeling.

There is no sense in describing them from the stochastic point of view, as any recorded EEG (or EMG) sample is unique. Its statistical functions and statistical characteristics cannot be voluntarily repeated. The share of stochastics in the dynamics of the brain neural networks does not usually exceed 30-35%, not only in biomechanics, but also in the study of the homeostatic brain of a person.

Литература

1. Баженова А.Е., Башкатова Ю.В., Живаева Н.В. Хаотическая динамика ФСО человека на Севере в условиях физической нагрузки. Тула, 2016. 318 с.
2. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрин 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.
3. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 254 с.
4. Бодин О.Н., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Самсонов И.Н. Влияние статической нагрузки мышц на параметры энтропии электромиограмм // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 3. С. 47–52.
5. Гавриленко Т.В., Якунин Е.В., Горбунов Д.В., Гимадиев Б.Р., Самсонов И.Н. Эффект Еськова-Зинченко в оценке параметров теппинга // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №1. С. 9–14. DOI: 12737/25236

References

1. Bazhenova AE, Bashkatova YuV, Zhivaeva NV. Khaoticheskaya dinamika FSO cheloveka na Severe v usloviyakh fizicheskoy nagruzki. Tula; 2016. Russian.
2. Beloshchenko DV, Yakunin VE, Potetyurina ES, Korolev YuYu. Otsenka parametrov elektromiogramm u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Assesment of electromyogram parameters in women with different static physical loads during repetitions]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1);26-31. Russian.
3. Bernstein NA. O postroenii dvizheniy. Moscow: Medgiz; 1947. Russian.
4. Bodin ON, Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Samsonov IN. Vliyanie staticheskoy nagruzki myshts na parametry entropii elektromiogramm [Influence of static load of muscles on parameters of entropy of electromyograms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(3);47-52. Russian.
5. Gavrilenko TV, Yakunin EV, Gorbunov DV, Gimadiev BR, Samsonov IN. Effekt Eskova-Zinchenko v otsenke parametrov teppinga [Eskov-Zinchenko effect in the estimation of tapping parameters]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;1(24);9-14. DOI:

6. Еськов В.В. Математическое моделирование неэргодичных гомеостатических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 3. С. 33–39.

DOI:10.12737/article_59c49db14e5153.41167665

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

8. Еськов В.М., Хадарцев А.А. Интервалы стационарных режимов функционирования биологических динамических систем // Сборник статей «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть 2. Тула: Изд-во ТулГУ, 2016. С. 16–25.

9. Еськов В.М., Хадарцев А.А. Норма и патология с позиции теории хаоса и самоорганизации систем // Сборник статей «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть 2. Тула: Изд-во ТулГУ, 2016. С. 121–128.

10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов у трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.

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

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

13. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107

12737/25236. Russian.

6. Eskov VV. Matematicheskoe modelirovanie neergodichnykh gomeostateskikh system [Mathematical modeling of non-ergodic homeostatic systems] // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(3):33-9.

DOI:10.12737/article_59c49db14e5153.41167665. Russian

7. Eskov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisani khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigozhin theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

8. Eskov VM, Khadartsev AA Intervaly statsionarnykh rezhimov funktsionirovaniya biological dynamic systems [Intervals of stationary modes of functioning of biological dynamic systems]. In: Collection of articles "Perspektivy vuzovskoy nauki: k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti". Part 2. Tula: Izdatelstvo TulGU; 2016. Russian.

9. Eskov VM, Khadartsev AA Norma i patologiya s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem [Norm and pathology from the position of the theory of chaos and self-organization of systems]. In: Collection of articles "Perspektivy vuzovskoy nauki: k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti". Part 2. Tula: Izdatelstvo TulGU; 2016:121-8. Russian.

10. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Vokhmina YuV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov u trekh vozrastnykh grupp predstaviteley korennoy i prishlogo naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardiointervals in three age groups of representatives of the indigenous population and newcomers of the Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2016;29(1):44-51. Russian.

11. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatov MA. Khaoticheskiy podkhod v novoy interpretatsii gomeostaza [Chaotic approach in the new interpretation of homeostasis]. Clinical medicine and pharmacology. 2016;2(3):47-51. Russian.

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

13. Zinchenko YP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostateskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexities)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian. DOI: 10.12737/22107

14. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.
15. 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.
16. Яхно В.Г., Белошченко Д.В., Баженова А.Е., Башкатова Ю.В. Парадокс Еськова-Филатовой в оценке параметров биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 3. С. 20–26.
17. 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.
18. 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, Issue 1. P. 143–150.
19. 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.
20. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V. and Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No 5. P. 809–820.
21. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Vokhmina J.V. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra // Advances in Gerontology. 2016. Vol. 6 (3). P. 191–197.
22. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.
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
14. Khadartsev AA, Eskov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem(nauchnyy obzor) [Internal medicine from the perspective of the theory of chaos and self-organizing systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.
15. Shirokov VA, Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebro-nevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebro-neurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in conditions of the north]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):34-8. Russian.
16. Yakhno VG, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, Bashkatova YuV. Paradoks Eskova-Filatovoy v otsenke parametrov biosistem [The Eskov-Filatova paradox in assessing the parameters of biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(3):20-6. DOI:10.12737. Russian.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The evolution of the idea of homeostasis: determinism, stochastics and chaos–self-organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.
21. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Vokhmina JV. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra. Advances in Gerontology. 2016;6(3):191-7.
22. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static instability phenomenon in type-three secretion systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.
23. Filatova DU, Veraksa AN, Berestin DK, Streltsova TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure.

exposure // Human Ecology. 2017. No. 8. P. 15–20.

24. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 3. P. 224–232.

25. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Yeskov V.M., Fudin N.A., Kozhemov A.A., Filatov M.A., Weidong Pan Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports // Integr Med Int. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

26. Mezentseva L.V. Computer modeling of ventricular fibrillation // Biophysics. 2012. Vol. 5, № 2. P. 247–252.

27. Mezentseva L.V. Mathematical modeling of atrial fibrillation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. Vol. 153, № 5. P. 800–804.

28. Mezentseva L.V., Pertsov S.S. Computer modeling – based analysis of the persistence of different modes of heart– rate dynamics // Biophysics. 2015. Vol. 60, № 5. P. 823–826.

29. Mezentseva L.V., Pertsov S.S., Kopilov F.Yu., Lastovetsky A.G. Mathematical analysis of the stability of heart– rate dynamics in postinfarction patients // Biophysics. 2017. Vol. 62, №3. P. 499–502.

30. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 1. P. 4–8.

31. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164, № 2. P. 115–117.

Human Ecology. 2017;8:15-20.

24. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(3):224-32.

25. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Yeskov VM, Fudin NA, Kozhemov AA, Filatov MA, Weidong Pan. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integr Med Int. 2017;4:57-65.

26. Mezentseva LV. Computer modeling of ventricular fibrillation. Biophysics. 2012;5(2):247-52.

27. Mezentseva LV. Mathematical modeling of atrial fibrillation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;153(5):800-4.

28. Mezentseva LV, Pertsov SS. Computer modeling–based analysis of the persistence of different modes of heart-rate dynamics. Biophysics. 2015;60(5):823-6.

29. Mezentseva LV, Pertsov SS, Kopilov FYu, Lastovetsky AG. Mathematical analysis of the stability of heart-rate dynamics in postinfarction patients. Biophysics. 2017;62(3):499-502.

30. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;1:4-8.

31. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental study of statistical stability of cardiointerval samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

**ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ
В МИОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОТЕЗАХ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Я.А. ТУРОВСКИЙ, К.И. ФИСЕНКО

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Университетская площадь, 1, Воронеж, Воронежская обл., 394018, Россия*

Аннотация. Отсутствие системы обратной биологической связи между протезом конечности человека и пользователем является одним из главных недостатков практически всех миоэлектрических протезов. Эта проблема особо ярко проявляется в некорректной работе большей части протезов верхних конечностей. В рамках статьи предлагается описание проведенной работы по воссозданию биологической обратной связи в миоэлектрических протезах. Информационная система разрабатывалась как дополнительный модуль, расширяющий функциональные возможности протеза, автономный или частично интегрируемый в искусственную конечность. В ходе создания прототипа системы была использована вибрационная организация типа связи, как не имеющая критических недостатков при передаче информации и в связи с отсутствием серьезных рисков причинения вреда для здоровья пользователя. Локализованы поступающие с датчиков на кисти протеза сигналы и найдено оптимальное количество тактильных датчиков исходя из технических требований к размерам, стоимости и прочим характеристикам изделия. Созданы тактильные стимуляторы, передающие данные обработки сигнала на другие части тела. Полученные результаты могут применены для существенного расширения функционала миоэлектрических протезов различных конструкций.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, датчик, миоэлектрический протез, стимуляторы.

Введение. Важность расширения функциональности канала обратной связи в протезах верхних конечностей не вызывает сомнений. Отсутствие даже самых простых ощущений, передаваемых с протеза пользователю, достаточно часто приводит к множеству неудобств во время использования искусственной руки. В качестве примера можно привести избыточное или же, наоборот, недостаточное давление механизмов протеза на предметы, с которыми он проводит взаимодействие. В значительной части современных протезов регулирование приложенных усилий состоит в оценке параметров сжатия механической части и управлении усилиями исключительно с помощью программно-аппаратных решений, минуя пользователя. Таким образом, недостаточность информации о характере захватываемого манипулятором объекта является серьезной проблемой при его использовании, так как человек вынужден опираться исключительно на зрительный анализатор и собственный опыт.

Цель исследования – создание информационной системы тактильной обратной связи для миоэлектрического протеза верхней конечности.

Материалы и методы исследования (реализация программно-аппаратного комплекса). Работу системы обратной связи можно представить следующим образом (рис. 1). При взаимодействии миоэлектрического протеза с окружающей средой и различными объектами датчики, установленные на кисти искусственной руки, получают данные, которые передаются на компьютер (включая миниатюрные одноплатные решения), где они преобразуются и затем отправляются на тактильные стимуляторы, установленные на манжетку, одетую на пользователя. Во время разработки рассматривался уровень ампутации от нижней до средней трети предплечья. Однако результаты могут быть перемасштабированы на любой уровень ампутации исходя из изложенных ниже алгоритмов. Каждый из стимуляторов передает сигнал с соответствующего ему участка кисти протеза при помощи вибрационного типа раздражения.

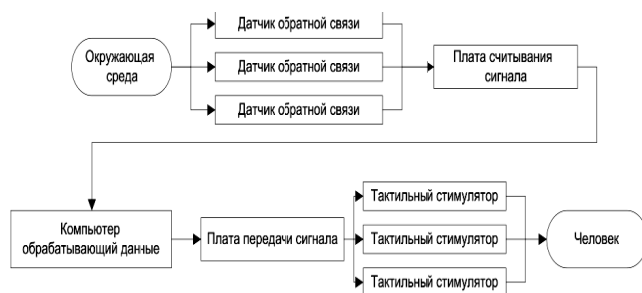


Рис. 1. Схема работы системы обратной связи

Среди вариантов связи для системы в качестве стимуляций были рассмотрены: электрическая, вибрационная, перемещения каретки (тактильная), звуковая и световая. Версии информационной системы со звуковой и световой стимуляцией были признаны неудобными в работе с протезом. Например, при использовании световой – пользователь непременно отвлекался от своей непосредственной работы, переводя взгляд на блок обратной связи, установленный на протезе. Варианты с перемещением каретки были признаны слишком массивными и неподходящими для системы с большим количеством стимуляторов. Способы вибрационной и электрической стимуляции имеют сходные возможности передачи информации с тактильных датчиков. При выборе первого варианта используется прерывистый вибрационный сигнал с практически отсутствующим у него риском причинения вреда здоровью человека. В случае выбора подхода на основе электрического раздражения подобные риски увеличиваются, например, можно легко вызывать резко отрицательную реакцию у человека на подобную стимуляцию, если она превышает болевой порог, в связи с чем этот вариант был отвергнут. Помимо этого сила и характер раздражения сильно зависит от состояния кожи пользователя, что дает неустойчивые результаты в плане стимуляции. Поэтому вибрационный способ организации обратной связи был использован при реализации системы обратной связи.

Для реализации тактильной связи необходимо использовать ряд критериев, связанных с биологическими особенностями человека. Так, точная и правильная работа системы зависит от корректного позиционирования датчиков в зависимости от этих параметров.

Первый параметр – пространственный порог, необходимый для распознавания количества одновременных раздражений, получае-

мых от тактильных стимуляторов. Тактильные датчики необходимо расставить на миоэлектрическом протезе исходя из целей и задач его функционирования. Плотность их расположения должна быть максимально возможной, а в идеале – стремиться к плотности расположения аналогичных рецепторов на здоровой руке человека. Следовательно, каждый тактильный стимулятор, расположенный на пользователе, должен соответствовать одному датчику.

Второй параметр – абсолютный порог (порог ощущения) в рамках нашей системы зависит от силы, необходимой для нажатия тактильного датчика. При выполнении миоэлектрическим протезом аккуратной и деликатной работы подобное усилие должно быть невысоким, схожим с минимальной силой раздражения, вызывающей возбуждение в виде ощущения. Так как в системе используются не пропорциональные, а дискретные тактильные датчики, то значение этого параметра целиком зависит от технических характеристик датчиков. Датчики используемые в информационной системе обратной связи имеют силу срабатывания 0.25 Ньютона.

Если увеличить количество датчиков, то точность определения получаемой пользователем информации о предметах, с которыми он взаимодействует с помощью протеза, также увеличится, следовательно, снизится пространственный порог между датчиками, это усилит функциональные возможности системы обратной связи. Но из-за размера самих датчиков возникают дополнительные ограничения на их число, в результате снижается качество и достоверность данных, приходящих пользователю.

Третий параметр – важный для работы системы обратной связи – пороговая сила. Выражается он в виде наименьшей силы раздражения тактильного стимулятора, способной вызвать возбуждение соответствующих рецепторов у пользователя. Индивидуальная настройка для каждого пользователя этого параметра позволит протезу взаимодействовать с предметами, чьи свойства и характеристики (вес, прочность и т. д.) обычно затрудняют использование искусственных рук.

Результаты и их обсуждение. Для проведения исследований по расположению тактильных датчиков необходимо было создать макет миоэлектрического протеза. В качестве основы стала рука из открытого аппаратного кода антропоморфного робота проекта *InMoov*

[1]. В ходе работы, опытным путем было определено оптимальное количество тактильных датчиков для кисти в количестве 18 штук. Их конечное число было обусловлено ограничениями, связанными с техническими особенностями, размерами датчиков, конструкцией кисти, параметрами вибрации на человеке и пространственного порога.

В дальнейшем был проведен поиск оптимального местонахождения блока тактильной стимуляции на руке испытуемого. В ходе предварительных испытаний конструкции первого прототипа тактильного стимулятора были определены оптимальные точки установки на предплечье человека для всего комплекта тактильных стимуляторов. По полученным данным разработан первый прототип системы обратной связи. Изготовленный комплекс был интегрирован в макет искусственной кисти руки. Также было подготовлено необходимое программное обеспечение для предварительных испытаний нашей системы обратной связи.

После завершения этого процесса мы получили готовую к проверке лабораторную установку. Для апробации нашей системы были проведены предварительные опыты. В ходе испытаний пользователь должен был локализовать активную область на макете протеза. По результатам начальных опытов обнаружилась слабая защищенность конструкции первого прототипа от физических воздействий манжетки и руки на корпус стимулятора. При недостаточно аккуратном использовании установки увеличивалась вероятность поломки стимулятора и комплекса обратной связи. Причиной этого стало отсутствие защитного кожуха между стимулятором и кожей на предплечье пользователя. Данная особенность серьезно ограничила ресурс эксплуатации системы, не превышавший трех испытаний. Для устранения этого недостатка начальный вариант конструкции стимулятора был существенно изменен: были изготовлены защитные кожухи, индивидуальные для каждого стимулятора, что позволило конфигурировать их в зависимости от формы предплечья пользователя.

В результате опытов для каждого стимулятора был создан алюминиевый корпус, обеспечивающий дополнительную защиту конструкции. Наличие этого корпуса существенно подняло ресурс использования устройства, после проведения 20 экспериментов признаков разрушений комплекса стимуляторов обнаружено

не было. Версию тактильного стимулятора с дополнительным корпусом далее будем именовать как второй опытный вариант. Для апробации этой версии прибора был проведен следующий этап испытаний, аналогичный предыдущему. Эти опыты выявили ряд серьезных недостатков второго опытного варианта тактильных стимуляторов, которые возникли при доработке конструкции.

Первым обнаруженным недостатком второго прототипа являлась малая сила вибрационного раздражения. Это приводило к совершению пользователем ошибок по локализации данных. В результате для улучшения указанного параметра была переделана схема крепления тактильных стимуляторов к несущей манжетке нашего комплекса. Из конструкции крепления были убраны фиксирующие элементы, выступающие в роли посадочных гнезд для тактильных стимуляторов. После внесения в систему обратной связи изменений проведены испытания, по результатам которых было обнаружено, что вторая модификация значительно увеличила силу вибрационного раздражения, сделав ее достаточной для формирования вибрационных ощущений у пользователя.

Другим выявленным недостатком при тестировании оказался недостаточный учет в расположении тактильных стимуляторов в зависимости от пространственного порога испытуемого новом прототипе системы обратной связи. Данный эффект возникал из-за ограниченной площади поверхности предплечья человека, куда устанавливается система обратной связи, аппаратно-технических издержек конструкции комплекса и изменившихся из-за защитной оболочки размеров тактильных стимуляторов. Решение проблемы несоответствия пространственных порогов расположению стимуляторов в системе обратной связи развивалось сразу несколькими способами.

Первый реализованный способ – это формирование блочной структуры установки стимуляторов. Разработанный вариант позволяет уместить все устройства тактильного раздражения на ограниченном пространстве предплечья испытуемого или культи инвалида в дальнейшем, учитывая соответствие пространственных порогов. Всего было предложено две версии размещения тактильных стимуляторов в блоках.

Самый простой путь – это построение пяти блоков линий «палец-ладонь». На иллюстрированной схеме такого подхода (рис. 2) разными

маркерами (квадратный, пятиугольный, круглый, треугольный, прямоугольный) обозначены эти блоки. В блочной структуре распознавание испытуемым раздражений, возникающих внутри узла (блока), становится труднее, а в конкретном случае снижается интуитивное разделение и локализация сигнала с датчиков, находящихся в областях, которые необходимо различать для корректного функционирования системы. Например, дистальная фаланга пальца и область ладони, входящая в состав того же блока.

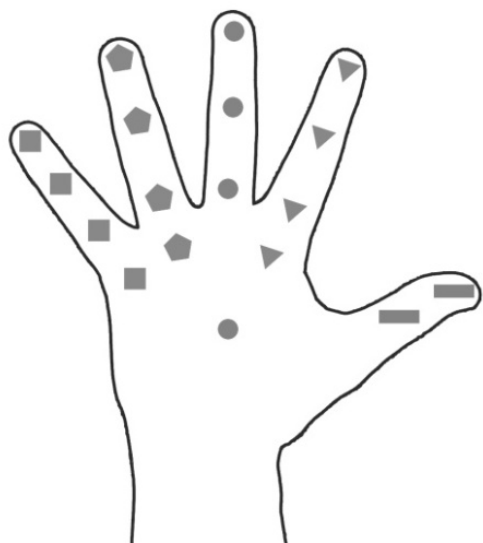


Рис. 2. Отклоненное в ходе испытаний блочное разделение датчиков

Второй вариант (рис. 3) структурного разделения включал в себя следующие блоки: дистальный (треугольный), средний (пятиугольный), проксимальный (круглый) и ладонь (квадратный). По результатам испытаний первый метод был отвергнут, так как второй способ группировки показал лучшие результаты по точности определения количества раздражений, выполненных тактильными стимуляторами. Поэтому он был выбран как основной для дальнейшего использования в системе.

На изображении (рис. 4) видно, как установлены тактильные стимуляторы на манжетке в соответствии с нумерацией датчиков (рис. 5). Одна из особенностей расположения блоков стимуляторов – установка их поперек предплечья человека. Порядок блоков на манжетке системы обратной связи идет от локтя к кисти пользователя следующим образом: дистальный, средний, проксимальный и ладонь. Такой вариант был выбран, потому что дистальный

и средние блоки имеют наибольшее количество стимуляторов, по 5 штук каждый, соответственно, задача соответствия пространственного порога упрощается, если их расположить на верхней части предплечья, так как оно расширяется ближе к локтевому суставу. Проксимальный блок и блок, отвечающий за датчики, расположенные на ладони, имеют меньшее количество стимуляторов – 4 штуки, поэтому они были смещены ближе к запястью человека, из-за того что в этой области предплечье человека суживается, и, соответственно, уменьшается возможная площадь для установки системы обратной связи. Увеличение пространственного порога тактильных рецепторов от запястья к локтевому суставу не оказало негативного влияния на точность распознавания пользователем данных.

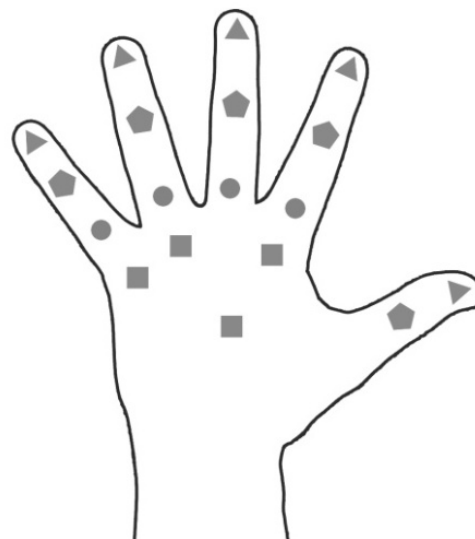


Рис. 3. Утвержденное в ходе испытаний блочное разделение датчиков

Другой путь решения задачи соответствия пространственных порогов тактильным стимуляторам был наиболее кардинальным. Он заключался в разработке и создании более миниатюрного вибрационного раздражителя в сравнении с имеющимися. В совокупности эти предложения по изменению второго опытного прототипа системы обратной связи вплотную подвели к созданию конечного образца тактильного стимулятора. Использование обоих способов решения проблемы в новом прототипе не только избавило его от вышеуказанного дефекта, но и кардинально изменило его характеристики в необходимых нам направлениях.

Кисть испытуемого				
16	12	8	4	
15	11	7	3	
18	14	10	6	2
17	13	9	5	1
Локоть испытуемого				

Рис. 4. Расположение стимуляторов на манжетке (каждому стимулятору соответствует датчик с рис. 5)

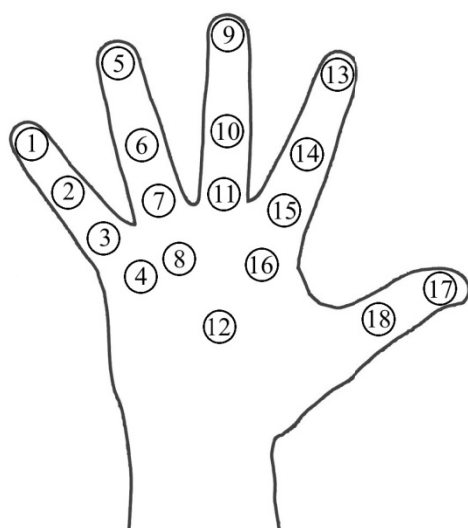


Рис. 5. Нумерация датчиков на макете кисти руки

В качестве основы обновленной конструкции тактильного стимулятора был выбран виброэлектродвигатель QX-4A [2]. Одновременно с этим при разработке нового варианта были учтены проблемы предыдущих образцов. Для решения вопроса физической защищенности конструкции спроектирована специальная защитная металлическая гильза, не влияющая на пороговую силу вибрационного раздражения. После внедрения в аппаратную часть системы обратной связи новой конструкции тактильных стимуляторов возобновились работы в области увеличения эргономичности системы. Были доведены до удовлетворительных параметры, связанные с антропометрической совместимостью комплекса.

На последнем этапе изготовления системы потребовалась разработка программного обеспе-

чения по использованию этого комплекса обратной связи для протезов различных типов, а также помогающего в определении твердости и формы предметов с помощью сигналов, которые формируют тактильные стимуляторы. Первой частью программного комплекса стала программа, обрабатывающая информацию, которую получила от тактильных датчиков. Эта функция реализует способность передачи информации о взятом протезом предмете, в частности, его форме. Также программа передает преобразованную информацию на тактильные стимуляторы. Вторая программа визуализирует задействованные в работе локализованные участки кисти миоэлектрического протеза, является важнейшей составляющей курса подготовки пользователя к работе с системой. По результатам проведенных натурных испытаний была определена серьезная роль именно этого ракурса обучения. В совокупности эти программы составляют комплекс, который можно применить как сферу подготовки к использованию разработанной системы обратной связи инвалидом.

Итоговая конструкция системы прошла испытание, в котором приняли участие 30 испытуемых (22 мужчины и 8 женщин) в возрасте от 18 до 28 лет. Перед экспериментом испытуемому необходимо было пройти тест на исследование тревожности (опросник Спилбергера), по окончании теста испытуемый переходит ко второму этапу. Второй этап заключается в определении порога чувствительности при помощи циркуля Вебера в области предплечья, на котором планируется установка устройства тактильной стимуляции. В дальнейшем на руку испытуемого, в указанную выше область, надевается устройство обратной связи. Степень плотности контакта аппаратной части системы с кожей формировалась исходя из пожеланий испытуемого относительно его удобства. После объяснения схемы работы прибора проводилось обучение, на которое отводилось 10 минут. За это время пользователь тренировался определять между собой блоки стимуляторов и собственно вибрационные раздражители внутри блока, активно используя программную составляющую. По завершении основного обучения проводились испытания, состоящие из трёх фаз. Каждая представляла собой эксперимент, в течение которого испытуемый локализовал и определял активную зону на макете миоэлектрического протеза с помощью стимуляторов. После 18 попыток первая фаза завершалась, и с пользо-

вателем проводилось дополнительное коррекционное обучение длительностью от 1 до 2 минут, в некоторых случаях испытуемый не испытывал нужды в дополнительном обучении, и оно заменялось 2 минутным перерывом. Вторая и третья фазы эксперимента так же включали в себя по 18 попыток каждая. Между ними проходил обязательный перерыв в 2 минуты, но уже без возможности дополнительного обучения. Проведенные трехэтапные опыты дали 44,26% точность распознавания активных зон лабораторной установки протеза относительно каждого стимулятора.

Заключение:

1. Разработаны подходы по установке и расположению тактильных датчиков на кисти протеза в зависимости от анатомических особенностей руки и возраста пользователя.

2. Определено оптимальное количество тактильных датчиков исходя из технических требований и ограничений информационной системы обратной биологической связи для миоэлектрического протеза.

3. Локализованы поступающие с кисти протеза сигналы несущие информацию об активности тех или иных датчиков имитирующих тактильную активность.

4. Созданы вибрационные стимуляторы, передающие результат обработки сигнала на другие части тела пользователя. По итогам исследования можно создать систему с большим количеством стимуляторов различной направленности.

5. Создана информационная система обучения пользователя работе с миоэлектрическими протезами, которые обладают обратной тактильной связью. В результате проектирования была выбрана вибрационная организация обратной связи, как не имеющая серьезных недостатков при передаче информации и отсутствию рисков для здоровья пользователя.

Полученные результаты могут применены для существенного расширения функционала миоэлектрических протезов различных конструкций.

INFORMATION SYSTEM OF FEEDBACK IN MYOELECTRIC UPPER-LIMB PROSTHESES

YA.A. TUROVSKY, K.I. FISENKO

Voronezh State University, Universitetskaya Sq., 1, Voronezh, 394018, Russia

Abstract. The absence of a system of reverse biological communication between the limb prosthesis and the user is one of the main disadvantages of almost all myoelectric prostheses. This problem is especially evident in the incorrect work of most of the of the upper-limb prostheses. The present article offers a description of the conducted work on the reconstruction of biological feedback in myoelectric prostheses. The information system was developed as an additional module (autonomous or partially integrated into an artificial limb) that expands the functional capabilities of the prosthesis. In the course of developing the prototype of the system, vibration feedback organization was used, as it has no critical disadvantages concerning the transmission of information, and presents no serious risks of harming the user's health. Incoming signals from the sensors to the prosthesis hands were localized, and the optimal number of tactile sensors was determined based on the technical requirements for the size, cost and other characteristics of the product. Tactile stimulators were created, which transmit signal processing data to other parts of the body. The results obtained can be used to significantly expand the functionality of myoelectric prostheses of various designs.

Keywords: biological feedback, sensor, myoelectric prosthesis, stimulators.

Introduction. The importance of extending the functionality of the feedback channel in upper-limb prostheses is beyond doubt. The lack of even the simplest sensations transmitted from the prosthesis to the user often causes a lot of inconvenience in the process of using an artificial hand. As an example, there is excessive or, on the contrary, insufficient pressure of the prosthesis mechanisms on the objects with which it interacts. In

a significant part of modern prostheses, control of applied force consists in evaluating the mechanical part compression parameters and adjusting the force solely with the help of hardware-software solutions, bypassing the user. Thus, the lack of information about the nature of the object grasped by the manipulator is a serious problem hampering its use, due to which the user is forced to rely solely on his visual analyzer and his previous experience.

Purpose of the study is creating an information system of tactile feedback for myoelectric upper-limb prosthesis.

Materials and methods (software and hardware complex implementation). The operation of the feedback system can be represented as follows (Fig. 1). When a myoelectric prosthesis interacts with the environment and with various objects, the sensors installed on the artificial hands receive data that are transferred to the computer (including miniature single-board solutions), where they are converted and then sent to the tactile stimulators installed on the cuff that the user is wearing. During the development phase, we considered the levels of amputation from the lower third to the middle third of the forearm. However, the results can be re-scaled to any level of amputation based on the algorithms outlined below. Each of the stimulators transfers the signal from the corresponding part of the hand prosthesis with the help of vibration-type stimulation.

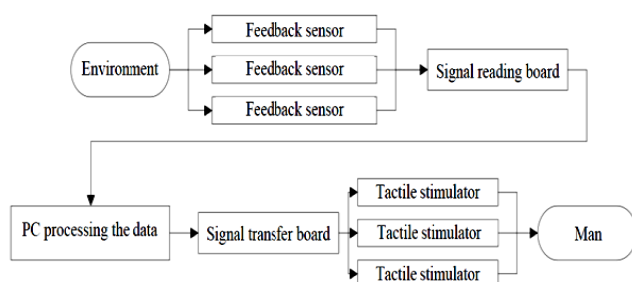


Fig. 1. Diagram of the feedback system

The following communication types were considered as stimulation options for the system: electrical, vibration, carriage movement (tactile), sound and light stimulation. The information system versions with sound and light stimulation were recognized as inconvenient in working with the prosthesis. For example, when using light stimulation, the user was invariably distracted from his actual work, always looking at the feedback unit installed on the prosthesis. Variants with carriage movement were recognized as too cumbersome and unsuitable for a system with a large number of stimulators. Vibration and electrical stimulation have similar possibilities of transferring information from tactile sensors. With the former option, an intermittent vibration signal is used, which presents practically no risks to human health. If the approach based on electrical stimulation is selected, such risks increase; for example,

it is very easy to cause in the user a sharply negative reaction to such stimulation if it exceeds the pain threshold; therefore, this option was rejected. In addition, the strength and the nature of the stimulation strongly depend on the state of the user's skin, which gives unstable results in terms of stimulation. Therefore, it is the vibration type of feedback organization that was used in the implementation of the feedback system.

In order to provide tactile communication, it is necessary to use a number of criteria related to the person's biological characteristics. Thus, accurate and correct operation of the system depends on the correct positioning of the sensors depending on those parameters.

The first parameter is the spatial threshold required to recognize the number of simultaneous stimuli obtained from tactile stimulators. Tactile sensors must be placed on the myoelectric prosthesis depending on its purposes and tasks. The density of their location must be as high as possible, and ideally must approach the density of similar receptors on a healthy human arm. Therefore, each tactile stimulator located on the user must correspond to one sensor.

The second parameter – the absolute threshold (the stimulus threshold) – depends in the framework of our system on the force required to press a tactile sensor. When a myoelectric prosthesis is performing accurate and delicate work, such effort should be low, similar to the minimal stimulus that causes excitation in the form of sensation. Since the system uses discrete tactile sensors rather than proportional ones, the value of this parameter depends entirely on the technical characteristics of the sensors. The sensors used in the feedback information system have an actuation force of 0.25 N.

If the number of sensors is increased, then the accuracy of determining the information received by the user about the objects with which he or she interacts with the help of the prosthesis will also increase; therefore, the spatial threshold between the sensors will also decrease, which will enhance the functionality of the feedback system. However, because of the size of the sensors themselves, there are additional restrictions on their number, which results in reduced quality and reliability of the data received by the user.

The third parameter important for the operation of the feedback system is the threshold strength. It is expressed as the least strength of stimulus delivered by a tactile stimulator which is

capable of causing the excitation of the corresponding receptors in the user. Adjusting this parameter individually for each user will allow the prosthesis to interact with objects whose properties and characteristics (weight, strength, etc.) usually make it difficult to use artificial hands.

Results and discussion. To conduct research on the location of tactile sensors, it was necessary to create a model of myoelectric prosthesis. The model was based on the hand from the open-source hardware code of the humanoid robot of the *InMoov* project [1]. In the course of the research, the optimal number of tactile sensors for the hand was determined experimentally to be 18. Their finite number was due to limitations related to technical peculiarities, the size of the sensors, the design of the hand, the parameters of vibration on the person and the spatial threshold.

Then, we searched for the optimal location of the tactile stimulation unit on the subject's arm. During the preliminary tests of the first tactile stimulator prototype, the optimal points of installation on the human forearm were determined for the whole set of tactile stimulators. On the basis of the obtained data, the first prototype of the feedback system was developed. The complex was integrated into the artificial hand model. We also prepared the necessary software for preliminary tests of our feedback system.

When this process was completed, we received a ready-to-test laboratory unit. Preliminary experiments were carried out for approbation of our system. During the tests, the user had to localize the active area on the prosthesis model. The initial experiments showed that the design of the first prototype did not provide adequate protection of the case of the stimulator from the physical contact with the cuff and the human arm. If the unit was not used carefully enough, the probability of breakdown of the stimulator and the feedback complex increased. The reason for that was the absence of a protective cover between the stimulator and the skin on the user's forearm. That significantly limited the service life of the system, which did not exceed three tests. To eliminate this shortcoming, the initial version of the stimulator design was significantly changed: protective covers were manufactured individually for each stimulator, which allowed them to be configured depending on the shape of the user's forearm.

Following the experiments, an aluminum case was created for each stimulator in order to provide additional protection for the unit. The presence of

this case significantly increased the service life of the device; after 20 experiments, there were no signs of damage to stimulator complex. The version of the tactile stimulator with an additional case will be further referred to as the second experimental version. In order to test this version of the device, the next phase of testing was carried out, similar to the previous one. Those experiments revealed a number of serious disadvantages of the second experimental version of tactile stimulators which arose when the design was modified.

The first shortcoming of the second prototype to be discovered was the small strength of vibration stimulation. This resulted in the user making mistakes in data localization. As a result, to improve the abovementioned parameter, we changed the way of fixing tactile stimulators to the supporting cuff of the complex. Fixing elements acting as mounting sockets for tactile stimulators were removed from the fastening structure. After making changes to the feedback system, tests were carried out, which showed that the second modification significantly increased the strength of the vibration stimulation, making it sufficient to generate vibration sensations in the user.

Another disadvantage revealed during the tests was that the location of tactile stimulators in the new feedback system prototype failed to adequately reflect the spatial threshold of the subject. This effect was due to the limited surface area of the human forearm, where the feedback system was mounted, to hardware and technical costs of the design of the complex, and to the size of tactile stimulators, which changed as a result of adding the protective cover. The search for solution to the problem of discrepancy between the spatial thresholds and the location of stimulators in the feedback system developed in several ways.

The method that was implemented first was developing a block structure of stimulator installation. The developed version makes it possible to fit all tactile stimulation devices in the limited space of the subject's forearm or, in future, of a disabled person's stump, taking into account the correspondence of the spatial thresholds. In total, two versions of tactile stimulators block placement were proposed.

The simplest way is to build five blocks of "finger – palm" lines. In the illustration of this approach (Fig. 2), these blocks are designated by different markers (square, pentagonal, round, triangular, and rectangular). In this block structure, recognition of the stimuli arising within a unit

(block) becomes more difficult for the test subject, and in specific cases we can observe a decline in the intuitive separation and localization of the signal from the sensors located in the areas that need to be distinguished for the correct functioning of the system. One example is the distal phalanx of the finger and the area of the palm which is part of the same block.

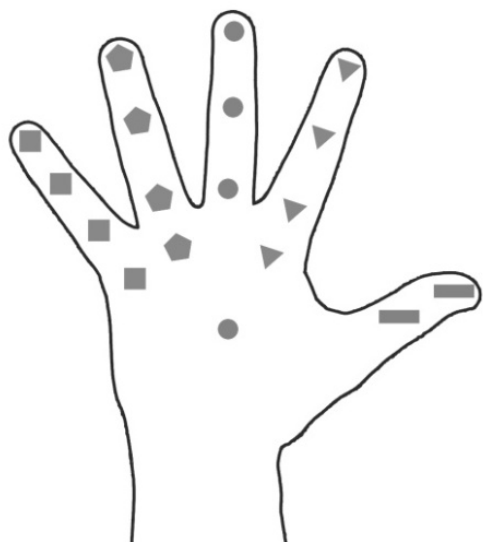


Fig. 2. Block division of sensors declined as a result of tests

The second variant (Fig.3) of the structural division included the following blocks: distal (triangular), middle (pentagonal), proximal (round) and palm (square). Based on the test results, the first method was rejected, since the second grouping method showed better results in the accuracy of determining the number of stimuli coming from the tactile stimulators. Therefore, it was chosen as the main one for further use in the system.

The illustration (Fig. 4) shows how the tactile stimulators on the cuff are positioned in accordance with the numbering of the sensors (Fig. 5). One of the specific features of this placement of the stimulator blocks is that they are positioned across the human forearm. The order of the blocks on the feedback system cuff going from the user's elbow to the hand is as follows: distal, middle, proximal and palm. This option was chosen because the distal and the middle blocks have the largest number of stimulators, five stimulators each, therefore, the problem of spatial threshold correspondence is simplified if they are placed on the upper part of the forearm, which becomes wider closer to the elbow joint. The proximal block and the block responsible for the sensors located

on the palm have a smaller number of stimulators – four stimulators each, so they were displaced closer to the wrist, due to the fact that in this area the human forearm becomes narrower, and, accordingly, the area available for positioning the feedback system also becomes smaller. The increase in the spatial threshold of the tactile receptors from the wrist to the elbow joint did not have any adverse effect on the accuracy of data recognition by the user.

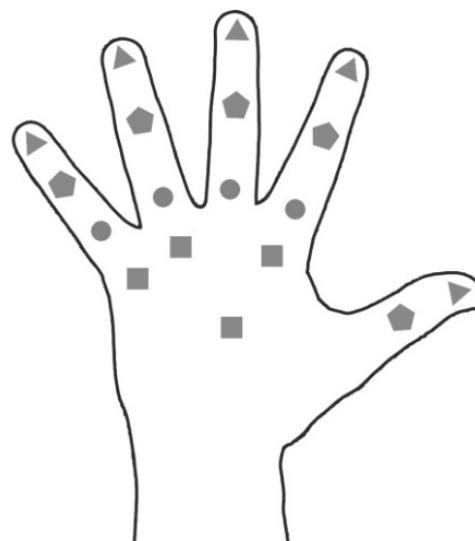


Fig. 3. Block division of sensors approved as a result of tests

Hand of the test subject				
16	12	8	4	
15	11	7	3	
18	14	10	6	2
17	13	9	5	1
Elbow of the test subject				

Fig. 4. Location of the stimulators on the cuff (each stimulator corresponds to a sensor in Fig.5)

Another way of solving the problem of the correspondence of spatial thresholds to tactile stimulators was the most cardinal one. It consisted in the development and creation of a more miniature vibration stimulator in comparison with the available ones. Together, these proposals on

changing the second feedback system prototype brought us close to creating the final version of the tactile stimulator. Using both ways of solving the problem in the new prototype not only made it possible to rid it from the defect mentioned above, but also radically changed its characteristics in the necessary directions.

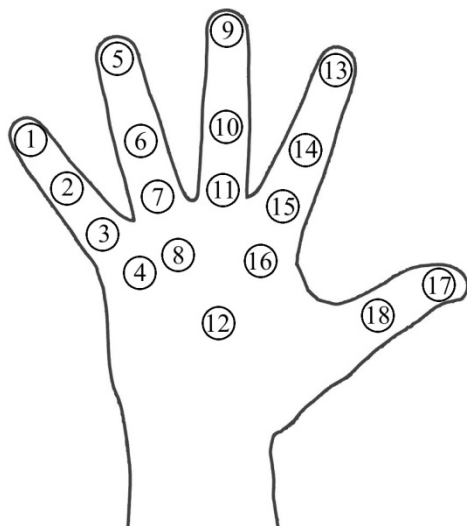


Fig. 5. Numbering of sensors on the hand model

The updated design of the tactile stimulator was based on QX-4A electric vibration motor [2]. At the same time, when developing a new version, we took into account the problems of the previous prototypes. To solve the problem of physical security of the structure, a special protective metal sleeve was designed that does not affect the threshold strength of vibration stimulation. After introduction of the new design of tactile stimulators into the hardware component of the feedback system, work was resumed in the field of increasing the ergonomics of the system. The parameters related to the anthropometric compatibility of the complex were brought to a satisfactory level.

At the last stage of constructing the system it was necessary to develop software for using this feedback complex for prostheses of various types, as well as for helping the user to determine the hardness and shape of objects using signals generated by tactile stimulators. The first part of the software complex was a program that processes the information received from tactile sensors. This function makes it possible to communicate information about an object grasped by the prosthesis, in particular, about its shape. Besides, the program transmits the transformed information to tactile stimulators. The second program visualizes the localized parts of myoelectric prosthetic hand

which are involved in the work; it is a major component of the course of training a user to work with the system. The results of field tests revealed the special significance of this particular aspect of training. Together, the described programs constitute a complex that can be applied as a field of preparation for the use of the developed feedback system by the disabled.

The final version of the system underwent a test which involved 30 subjects (22 men and 8 women) aged 18 to 28. Before the experiment, the subject had to undergo an anxiety test (Spielberger's questionnaire), at the end of which the subject passed to the second stage. The second stage consists in determining the sensitivity threshold with the help of Weber's compass in the area of the forearm, where the device of tactile stimulation is planned to be installed. Then, the feedback device is put on the arm of the subject in the above-mentioned area. The closeness of contact between the system hardware and the skin was determined based on the subject's wishes regarding his or her convenience. Explanations concerning the operation principle of the device were followed by a training session, which took 10 minutes. During this time, the user trained to distinguish the stimulator blocks, actively using the software component. After the completion of the basic training, tests were carried out, which consisted of three phases. Each phase was an experiment during which the subject localized and determined the active zone on the myoelectric prosthesis model using stimulators. After 18 attempts, the first phase was completed, and additional correction training of the user took place, which took 1 to 2 minutes; in some cases the subject did not need additional training, and it was replaced by a 2-minute break. The second and third phases of the experiment also included 18 attempts each. Between them there was a mandatory 2-minute break, but without the possibility of additional training. The conducted three-phase experiments yielded 44.26% accuracy of recognition of the active zones of the laboratory prototype of the prosthesis for each stimulator.

Conclusion:

1. Approaches have been developed to the installation and placement of tactile sensors on the prosthetic hand depending on the anatomical features of the hand and the age of the user.

2. The optimal number of tactile sensors has been determined based on the technical requirements and the limitations of the biological feed-

back information system for the myoelectric prosthesis.

3. The signals arriving from the prosthetic hand and carrying information about the activity of certain sensors imitating tactile activity have been localized.

4. Vibration stimulators have been created which transmit the result of signal processing to other parts of the user's body. Based on the results of the study, it is possible to create a system with a large number of stimulators of different types.

5. An information system has been created for teaching the user to work with myoelectrical prostheses with tactile feedback. As a result of the project, vibration feedback organization was chosen, as having no serious disadvantages concerning the transfer of information and posing no risks to the health of the user.

The results obtained can be used to significantly expand the functionality of myoelectric prostheses of various designs.

Литература

1. Фисенко К.И., Пешков С.А., Туровский Я.А. Информационная система тактильной и температурной обратной связи в миоэлектрических протезах // Сборник студенческих работ факультета компьютерных наук ВГУ / под ред. Д. Н. Борисова. Вып. 9. Воронеж: Издательский Дом Воронежского государственного университета, 2015. С. 276–280.

2. Hand and Forarm | InMoov [Электронный ресурс]: InMoov. Режим доступа: <http://inmoov.fr/hand-and-forarm/>

3. Series QX-4A - QX MOTOR CO., LTD. [Электронный ресурс] : QX MOTOR CO., LTD. Режим доступа: <http://www.qxmotor.com.hk/frame.html?QX4A.html>

References

1. Fisenko KI, Peshkov SA, Turovskiy YaA. Informatsionnaya sistema taktil'noy i temperaturnoy obratnoy svyazi v mioelektricheskikh protezakh [Information system of tactile and temperature feedback in myoelectric prostheses]. In: Borisov DN, editor. Sbornik studencheskikh rabot fakul'teta komp'yuternykh nauk VGU. Issue 9. Voronezh: Izdatel'skiy Dom Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta; 2015. Russian.

2. Hand and Forarm | InMoov [Internet]. InMoov. Available from: <http://inmoov.fr/hand-and-forarm/>

3. Series QX-4A - QX MOTOR CO., LTD. [Internet]. QX MOTOR CO., LTD. Available from: <http://www.qxmotor.com.hk/frame.html?QX4A.html>

УДК: 616.13.002.2-004.6

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15973

**МР-ТОМОГРАФИЯ АОРТАЛЬНОЙ СТЕНКИ С ПАРАМАГНИТНЫМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ
В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ
АТЕРОСКЛЕРОЗЕ АОРТЫ**

В.Ю. УСОВ*, М.П. ПЛОТНИКОВ*, О.А. ДЕЛЬ**, В.Ф. МОРДОВИН*, О.И. БЕЛИЧЕНКО***, Т.А. ЗАМОЩИНА**

*НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, пер. Кооперативный 5, г. Томск, 634009, Россия

**Национальный исследовательский Томский государственный университет,
пр. Ленина, 36, г. Томск, 634050, Россия

***НИИ спортивной медицины Российского Государственного Университета физической культуры,
спорта, молодежи и туризма, Сиреневый бульвар, д. 4, г. Москва, 105122, Россия

Аннотация. По данным ретроспективного анализа результатов МР-томографических исследований аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением оценивалось ангиопротективное воздействие *мексидола* (этилметилгидроксипиридина сукцината) на аортальную стенку у пациентов с распространенным атеросклерозом и артериальной гипертензией с достигнутым целевым уровнем АД. Все пациенты в течение 4–6 мес. принимали *мексидол* (производства Вектор-Фарм, Россия) в дозе 500–750 мг×2–3 р/день. До и после курсового приема проводилась МР-томография нисходящей аорты с парамагнитным контрастным усилением, при этом у всех больных были получены T1- и T2-взвешенные МР-томограммы аорты, при TR=400–600 мс, TE=10–15 мс. Парамагнитное контрастное усиление проводилось с использованием гадоверсетамида (Оптимарк, пр-ва Р-Фарм, Россия) в стандартной дозировке 0,1 мМ на 1 кг массы тела.

Оказалось, что по данным МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением *мексидол* достоверно подавляет патологический неоангиогенез в толще стенки аорты, способствует сохранению ее геометрических параметров и препятствует развитию дилатации аорты.

По данным МР-томографии с ПМК, *мексидол* обладает достоверным антиангиогенным эффектом в отношении формирования патологических *vasa vasorum* аортальной стенки и препятствует прогрессированию атеросклеротического поражения аорты. Индуцированное *мексидолом* снижение патологической проницаемости сосудистой стенки микрососудов медиа аорты снижает риск сосудистых катастроф.

Ключевые слова: МРТ, парамагнитное контрастное усиление, атеросклероз аорты, *мексидол*, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Введение. Этилметилгидроксипиридина сукцинат, *Мексидол* (М) представляет собой один из наиболее широко используемых препаратов с комплексным, в первую очередь — антиоксидантным действием [1], который доказал свою эффективность при острых повреждениях головного мозга и хронической цереброваскулярной недостаточности, при применении в виде монотерапии и при сочетанном использовании с препаратами группы статинов [2]. Однако, эффективность в отношении патофизиологических механизмов атеросклероза в собственно пораженной сосудистой стенке, в первую очередь — патологического неоангиогенеза и нарушений гистогематического барьера *vasa vasorum* аортальной стенки, остается для этого препарата неизученной.

Возможность неинвазивного изучения па-

тологических процессов в сосудистой стенке аорты и крупных артерий была создана благодаря развитию *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) с *парамагнитным контрастным усилением* (ПМК) лишь в последнее десятилетие [4–6]. Между тем сегодня как никогда велика потребность в препаратах, которые бы выступали, наряду с органопротективной антиишемической и антиокислительной активностью, также и ангиопротекторами в отношении сосудистой стенки, исключительно велика, в первую очередь благодаря все возрастающему объему результатов в пользу преимущественной и первичной роли в формировании атеросклероза патологического неоангиогенеза в сосудистой стенке аорты и крупных артерий, а не только нарушений механизмов синтеза и распределения липопротеидов в организме

[5,7].

Цель исследования – применить возможности МРТ с парамагнитным контрастным усилением для визуальной и количественной оценки эффектов *мексидола* в отношении атеросклеротического поражения стенки аорты у лиц, длительно принимавших *мексидол* в сочетании с медикаментозным контролем АД, по сравнению с пациентами, не получавшими М дополнительно к антигипертензивной терапии.

Материалы и методы исследования.

Пациенты. Исследование носило ретроспективный характер. В основную группу были включены 23 пациента, с верифицированным распространенным атеросклерозом, и артериальной гипертонией 1-2 ст с достигнутым на фоне медикаментозной терапии целевым АД (в среднем $138 \pm 8/88 \pm 5$ мм рт. ст.), которым наряду с основной кардиоваскулярной терапией бета-блокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и приемом аторвастатина также назначался М в дозировке 500-750 мг/сут в течение 2,5-6 мес (в среднем $3,5 \pm 0,7$ мес.). На момент обследования у трех из них имел место перенесенный в срок более 6 мес. острый не-трансмуральный инфаркт миокарда левого желудочка без формирования сердечной недостаточности и без пароксизмальных тахисистол-дических нарушений ритма сердца.

В качестве контрольной группы выступали 16 пациентов сходной клинической тяжести и распространенности атеросклеротического поражения, артериального давления, кардиоваскулярной терапии, но которые *мексидол* в дополнение к ней не получали. Ни в одной из групп лиц с почечной недостаточностью не было.

МРТ аорты с ПМК у всех пациентов выполнялась дважды – до начала приема *мексидола* и спустя 2,5-6 мес (в среднем $3,5 \pm 0,7$ мес.). Всем пациентам выполнялась, как часть МР-томографического исследования миокарда и крупных артерий, МР-томография стенок аорты с ПМК. МР-томографические исследования включали в себя T2- и T1- взв. спин-эхо МРТ в аксиальных и сагиттальных плоскостях, до и спустя 12-15 мин после парамагнитного контрастирования. ПМК осуществлялось с использованием гадоверсетамида – комплекса Gd (Оптимарк, производства Р-Фарм, Россия), как 0,1 мМ/кг массы тела. Были использованы следующие параметры МР-томографического ис-

следования: в T1-взвешенном режиме: $TR=450-600$ мс, $TE=10-15$ мс, запись в матрицу 256×256 , при размере поля зрения 250×250 мм. На уровне выше отхождения почечных артерий по данным T1-взвешенного изображения оценивались такие показатели МРТ, как диаметр аорты, толщина аортальной стенки, максимальная циркулярная протяженность зоны усиления стенки при ПМК, индекс усиления изображения стенки при ПМК, рассчитывавшийся как отношение средних интенсивностей изображений T1-взв. МРТ после контрастного усиления к исходному, доконтрастному:

$$IU = \frac{(\text{Средн. Инт. T1-взв. МРТ})_{\text{ПМК-контраст}}}{(\text{Средн. Инт. T1-взв. МРТ})_{\text{исходн.}}}$$

Все исследования проводились на МР-томографах *Toshiba Titan Vantage* (пр-ва *Toshiba Medical*, с индукцией магнитного поля 1,5Т), и *Magnetom Open* (пр-ва *Siemens Medical*, с индукцией магнитного поля 0,22Т).

Статистическая обработка с сравнением результатов после терапии *мексидолом* и исходных – проводилась с помощью прикладного статистического пакета *Origin 6.1* (*Origin Lab Inc.*, США), с использованием критерия Стьюдента для парных выборок, при этом порогом достоверности различия считалось $p < 0,05$. Различия в частоте патологических синдромов в группах оценивались по критерию χ^2 .

Результаты и их обсуждение. В динамике наблюдения выявились следующие результаты и межгрупповые различия по показателям МР-томографического исследования аорты с ПМК, в группах лиц, получавших и не получавших М, как представлено в табл. 1. В частности, при приеме *мексидола* оказывалось, что индекс усиления T1-взв. МРТ с контрастным усилением, достоверно уменьшался, равно как циркулярная протяженность этого включения по стенке аорты. В отсутствие приема *мексидола* отмечалась некоторая тенденция к росту этих показателей, а не регрессу, как при использовании М.

Визуально картина у всех пациентов, не получавших *мексидол*, характеризовалась неизменностью, либо прогрессированием – так, что визуально интенсивность включения в стенку аорты при исследовании с парамагнитным контрастным усилением нарастала, либо как минимум оставалась неизменной. Типичный клинический пример представлен на рис. 1.

Таблица 1

Динамика показателей МР-томографии стенки аорты у пациентов с артериальной гипертензией, получавших, и не получавших мексидол (как $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – среднеквадратичное отклонение)

Группа пациентов		Диаметр аорты, мм	Толщина стенки аорты, мм	Индекс усиления T1-взв. спин-эхо МРТ стенки аорты	Циркулярная протяженность усиления, град
Мексидол, n=23	Исходно	32±4 мм	2,5±0,3	1,27±0,08	237±21
	4-6 мес.	30±3 мм	2,4±0,2	1,20±0,05 (p<0,05)	155±23 (p<0,05)
Контроль, n=16	Исходно	31±3 мм	2,4±0,1	1,26±0,09	228±24
	4-6 мес.	32±4 мм	2,6±0,2	1,27±0,07	225±22

В случае проспективного наблюдения за состоянием аорты с помощью МР-томографии аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением у лиц получавших мексидол по 500-750 мг/сут. в два – три приема, оказалось, что спустя 4-6 месяцев у таких пациентов происходит визуально заметное сужение области включения парамагнитного контрастного препарата и ослабление интенсивности включения парамагнетика в стенку, что означает снижение интенсивности патологического неоваскулогенеза, поскольку парамагнитное контрастное усиление сосудистой стенки и в частности показатель ИУ – является точным маркером плотности сосудов в пораженной атеросклерозом стенке, как это было показано при прямом сравнении контраст-усиленной МРТ и данных морфологического исследования фрагментов бляшек и сосудистой стенки участков атеросклеротического поражения, удаленных при хирургическом вмешательстве [4]. Типичный пример такой положительной динамики представлен на рис. 2.

Кроме того, в результате клинического наблюдения этих обследованных оказалось, что среди 23 пациентов, принимавших мексидол в течение четырех и более месяцев, только у двух произошли нелетальные нетрансмуральные инфаркты миокарда, в обоих случаях не приведшие к прогрессированию тяжести недостаточности кровообращения, или к формированию стойких нарушений ритма, иным осложнениям.

Напротив, среди 16 лиц, не принимавших М, у двух произошел нелетальный острый инфаркт миокарда, а у одного пациента имел ме-

сто острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, приведший к кардиогенному шоку и смерти пациента. Кроме того, у одного пациента произошла расслойка нисходящей аорты, потребовавшая ее экстренного протезирования, и у одного пациента – острый ишемический мозговой инсульт, что в итоге достоверно отличает эту группу от лиц, принимавших мексидол ($p<0,05$ по критерию χ^2).

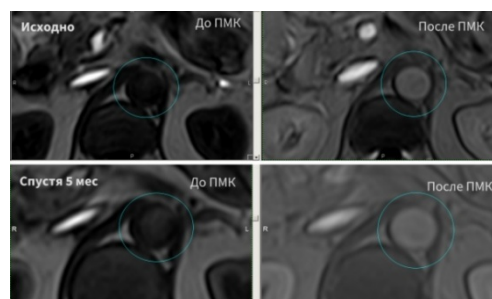


Рис. 1. Динамика картины МРТ в T1- взв. режиме с парамагнитным контрастным усилением у пациентки с распространенным атеросклерозом аорты и ее ветвей и артериальной гипертензией, не получавшей мексидол в промежутке между исходным и контрольным исследованием. Аорта выделена на всех поперечных срезах окружностью. Картина ПМК практически неизменна исходно и спустя 5 мес. Отмечается расширение диаметра аорты за время наблюдения на 1-1,5 мм

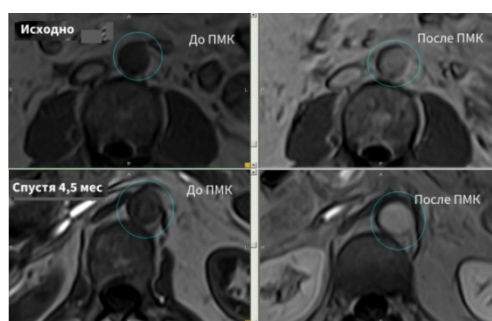


Рис. 2. Динамика картины МРТ области нисходящей аорты в T1- взв. режиме с парамагнитным контрастным усилением у пациента с распространенным атеросклерозом аорты и ее ветвей и артериальной гипертензией, получавшим мексидол в дозировке 250 мг x 3 р/сут на протяжении всего периода между исходным и контрольным исследованием. Аорта отмечена на всех поперечных срезах окружностью. Картина парамагнитного контрастного усиления спустя 4,5 мес терапии мексидолом демонстрирует заметное уменьшение циркулярной протяженности зоны ПМК стенки аорты, и снижение интенсивности контрастирования, по сравнению с исходной. Диаметр аорты неизменен (29 мм) за это время наблюдения

Эффективность *мексидола* как представителя группы 3-оксипиридинов – мощного органо-протективного средства и в частности антиоксиданта при различных ишемических расстройствах многократно доказана не подлежит сомнению [1-3]. Однако в случае начальных стадий формирования атеросклеротических поражений он как средство защиты аортальной стенки как правило не рассматривается, уступая эмоксипину (другому производному 3-оксипиридина), или вообще такая терапия не назначается, ограничиваясь на практике препаратами группы статинов [2].

Наши данные, представленные здесь, позволяют говорить о том, что М обладает активностью по подавлению неоангиогенеза в сосудистой стенке аорты у пациентов с атеросклерозом, и поэтому может рассматриваться как самостоятельный антиатеросклеротический препарат, влияющий на важней этап патогенеза атеросклероза, поскольку именно неоангиогенез в артериальной стенке обеспечивает проникновение в ее толщу как липидных, так и клеточных элементов, и является наиболее ранним и важнейшим в развитии атеросклеротического поражения [5]. Уверенность в таком выводе придает тот факт, что ранее доказана способность МРТ с ПМК точно оценить именно плотность патологических вновь образованных сосудов в толще стенки или атеросклеротической бляшки [4].

Наше исследование не носило характер проспективно рандомизированного, а *мексидол* у лиц с атеросклерозом и установленной АГ не применялся и не мог применяться в виде мо-

нотерапии. Однако, достоверная разница в состоянии стенки аорты при приеме М и без такового, проводившаяся объективными независимыми высоковоспроизводимыми стандартными средствами МРТ с парамагнитным контрастным усилением, позволяет уже теперь утверждать что этилметилгидрокси-пиридина сукцинат, наряду с его другими позитивными эффектами, подавляет прогрессирование атеросклероза, способствует сохранению биологических и биомеханических свойств аорты [2]. Косвенным свидетельством этого является и достоверно более низкая частота осложнений атеросклероза, происшедших в группе лиц, принимавших *мексидол*.

Заключение. В целом, уже сегодня обоснованно предполагать, что по данным МРТ с ПМК, *мексидол* обладает достоверным ангиогенным эффектом в отношении формирования патологических *vasa vasorum* аортальной стенки и препятствует прогрессированию атеросклеротического поражения аорты. Индуцированное *мексидолом* снижение патологической проницаемости сосудистой стенки микрососудов меди аорты снижает риск сосудистых катастроф. Практическое применение *мексидола* для этих целей безусловно потребует дальнейших широких исследований.

МРТ аортальной и артериальной стенки с ПМК может быть более широко использована как метод проспективной оценки микроциркуляции стенки аорты в исследованиях клинической динамики атеросклероза при его фармакологической терапии.

CONTRAST-ENHANCED MRI OF THE AORTIC WALL IN THE EFFICIENCY EVALUATION OF ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE (MEXIDOL) LONG-TERM USE TO PREVENT AORTIC ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION

V.YU. USOV*, M.P. PLOTNIKOV*, O.A. DEL'**, V.F. MORDOVIN*, O.I. BELICHENKO***,
T. A. ZAMOSHCHINA**

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, trans. Cooperative 5, Tomsk, 634009, Russia

**National Research Tomsk State University, Lenin Ave., 36, Tomsk, 634050, Russia

***Research Institute of Sport Medicine of Russian National State University of Fitness, Sport, Youth and Tourism, Lilac Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia

Abstract. The angioprotective effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate (*mexidol*) on the aortic wall was studied retrospectively based on the contrast-enhanced MRI data of patients with extensive atherosclerosis and arterial hypertension (AH) with achieved target values of arterial pressure. All the patients

were receiving *mexidol* (Vector-Pharm, Russia) at a dose of 500-700 mg 2-3 times per day in courses of four to six months (4.7 months on average). Before and after the course of treatment, contrast-enhanced MRI of the descending aorta was carried out in *T1*- and *T2*-weighted spin-echo mode with $TR=400-600$ ms, $TE=10-15$ ms, using gadoversetamide (*Optimark*, R-Pharm, Russia) at a standard dose of 0.1 mM/kg of body weight.

Based on the data of contrast-enhanced MRI, it was shown that *mexidol* effectively suppresses pathologic neoangiogenesis in the aortic wall, facilitates preservation of its geometric dimensions, and prevents the progression of aortic dilatation.

Contrast-enhanced MRI data demonstrate that *mexidol* has significant antiangiogenic effect and suppresses the progression of aortic atherosclerosis. The reduced pathological microvascular permeability in the aortic media induced by *mexidol* results in reduced risk of severe vascular events.

Keywords: MRI, contrast enhancement, aortic atherosclerosis, *mexidol*, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Introduction. Ethylmethylhydroxypyridine succinate, *Mexidol* (M) is one of the most widely used drugs with complex and, first of all, antioxidant effect [1], the effectiveness of which has been proven in treatment of acute brain injury and chronic cerebrovascular insufficiency, when used as a monotherapy and as part of combined therapy with statins [2]. However, its effectiveness regarding pathophysiological atherosclerosis mechanisms in the affected microvasculature and primarily regarding pathological neoangiogenesis and disorders of histohematic barrier of the aortic wall *vasa vasorum* has not been studied yet.

The opportunity for non-invasive research of pathological processes in the vessel wall of the aorta and large arteries arose only due to the development of *contrast-enhanced magnetic resonance imaging* (CE-MRI) in the recent decade [4-6]. Meanwhile, today there is an ever greater need for drugs that, along with organoprotective antiischemic and antioxidant activity, would also have angioprotective effect on the vessel wall of the aorta and the large arteries, primarily due to the increasing volume of results indicative of the fact that predominant, primary role in the formation of atherosclerosis is played by pathological neoangiogenesis in the vessel wall of the aorta and large arteries, and not only by violations of the mechanisms of synthesis and distribution of lipoproteins in the body [5,7]

The purpose of the study was to apply the possibilities of contrast-enhanced MRI for a visual and quantitative assessment of the effects of *mexidol* on atherosclerotic disease of the aortic wall in patients who received *mexidol* for a long time in combination with drug control of blood pressure, as compared with patients who did not receive M in addition to antihypertensive therapy.

Materials and methods of research. Patients. The study was retrospective. The main

group included 23 patients with verified extensive atherosclerosis and stage 1 or 2 arterial hypertension with the target blood pressure achieved against the background of drug therapy ($138 \pm 8/88 \pm 5$ mm Hg on average), who, along with the basic cardiovascular therapy with beta-blockers, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and atorvastatin, were also given M at a dose of 500-750 mg per day for 2.5-6 months (3.5 ± 0.7 months on average). At the time of the examination, three of them had an acute non-transmural myocardial infarction of the left ventricle which they had suffered over 6 months ago without development of heart failure or paroxysmal tachysystolic cardiac rhythm disorders.

The control group consisted of 16 patients with similar clinical severity and extension of atherosclerotic disease, similar arterial pressure and cardiovascular therapy, but who did not receive *mexidol* in addition to it. Neither of the groups included patients with kidney failure.

CE-MRI of the aorta was performed in all patients twice – before they started taking *mexidol* and 2.5-6 months after that (3.5 ± 0.7 months on average). All patients underwent CE-MRI tomography of the aortic walls as part of the MRI examination of the myocardium and the large arteries. MRI examinations were carried out in *T1*- and *T2*-weighted spin-echo mode in axial and sagittal planes, before and 12-15 min after paramagnetic contrast enhancement. CE was carried out using gadoversetamide – Gd complex (*Optimark*, produced by R-Pharm, Russia), as 0.1 mM/kg body weight. The following parameters of the MR tomography were used: in the *T1*-weighted mode: $TR=450-600$ ms, $TE=10-15$ ms, matrix size 256×256 , field of view 250×250 mm. At the level above the origin of the renal artery, according to the *T1*-weighted imaging, the following MRI indicators were evaluated: aortic diameter, thickness

of the aortic wall, maximum circumferential extent of the wall enhancement with paramagnetic contrast, the index of enhancement of the wall image with paramagnetic contrast, calculated as the ratio of the mean intensities of the T1-weighted MRI images after contrast enhancement to the initial, pre-contrast ones:

$$EI = \frac{(\text{MeanInt of T1-weighted MRI})_{PM \text{ contrast}}}{(\text{MeanInt of T1-weighted MRI})_{initial}}$$

All the studies were performed using the MR-tomographs *Toshiba Titan Vantage* (*Toshiba Medical*, with magnetic field induction of 1.5T) and *Magnetom Open* (produced by *Siemens Medical*, with magnetic field induction of 0.22T).

Table 1

Dynamics of the aortic wall MRI indicators in patients with arterial hypertension receiving and not receiving *mexidol* (as $M \pm \sigma$, where M is the mean deviation, σ is the standard deviation)

Group of patients		Aortic diameter, mm	Aortic wall thickness, mm	Index of enhancement of T1-weighted spin-echo MRI of the aortic wall	Circumferential extent of enhancement, degrees
Mexidol, n=23	Initial	32±4 mm	2.5±0.3	1.27±0.08	237±21
	4-6 months	30±3 mm	2.4±0.2	1.20±0.05 (p<0.05)	155±23 (p<0.05)
Control, n=16	Initial	31±3 mm	2.4±0.1	1.26±0.09	228±24
	4-6 months	32±4 mm	2.6±0.2	1.27±0.07	225±22

The statistical processing involving the comparison of the results after *mexidol* therapy to the initial ones was carried out using the applied statistics software package *Origin 6.1* (*Origin Lab Inc.*, USA), using the Student's test for paired samples, with the significant difference threshold $p < 0.05$. Differences in the incidence of pathological syndromes in the groups were assessed by the χ^2 criterion.

Results and discussion. The dynamics of observation revealed the following results and inter-group differences in the indicators of CE-MRI of the aorta between the group of patients who received M and the group of patients who did not, as shown in Table 1. In particular, in the case of receiving *mexidol*, it turned out that the enhancement index of T1-weighted contrast-enhanced MRI significantly decreased, as well as the circumferential extent of uptake along the aortic wall. In the absence of *mexidol*, there was a certain tendency to increase in these indicators, rather than de-

crease, as in the case when M was used.

Visually, the picture in all patients who did not receive *mexidol* was either unchanged or characterized by progression – so that visually the intensity of uptake by the aortic wall during contrast-enhanced examination increased, or at least remained unchanged. A typical clinical example is shown in Fig. 1

In the case of prospective observation of the aortic condition using contrast-enhanced MRI of the aortic wall in patients receiving 500-750 mg of *mexidol* a day in two or three doses, it turned out that after 4-6 months in such patients there was a visually noticeable narrowing of the area of paramagnetic contrast agent uptake and a weakening of the intensity of the uptake of the paramagnetic substance by the wall, which means a decrease in the intensity of pathological neovascularization, since the paramagnetic contrast enhancement of the vessel wall and, in particular, the EI index, is an exact marker of the vessel density in the wall affected by atherosclerosis, as was shown in a direct comparison of contrast-enhanced MRI with the results of morphological study of fragments of plaques and the vessel wall of the atherosclerosis-affected areas removed during surgery [4]. A typical example of such positive dynamics is shown in Fig. 2.

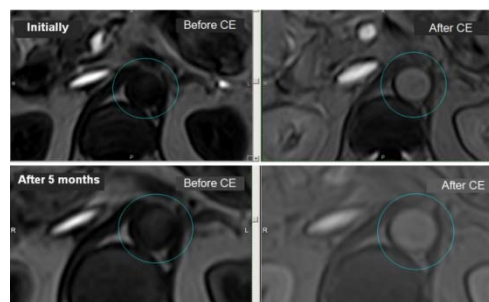


Fig. 1. Dynamics of T1-weighted contrast-enhanced MRI in a female patient with extensive atherosclerosis of the aorta and its branches and arterial hypertension, who did not receive *mexidol* in the period between the initial and control studies. The aorta is marked with a circle on all transverse section images. The picture of CE after 5 months is practically unchanged. The aortic diameter enlarged by 1-1.5 mm over the observation period

In addition, clinical observation of these patients revealed that out of 23 patients who took *mexidol* for four or more months, only two had non-lethal nontransmural myocardial infarctions, which in neither of the cases lead to progression of the severity of circulatory insufficiency, to devel-

opment of persistent rhythm disorders, or to other complications.

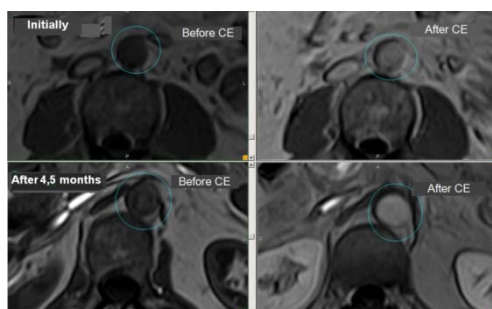


Fig. 2. Dynamics of T1-weighted contrast-enhanced MRI of the descending aorta in a patient with extensive atherosclerosis of the aorta and its branches and with arterial hypertension, who received mexidol at a dose of 250 mg 3 times a day throughout the period between the initial and control studies. The aorta is marked with a circle on all transverse section images. The picture of contrast enhancement after 4.5 months of therapy with *mexidol* reveals a significant decrease of the circumferential extent of contrast enhanced area of the aortic wall. The aortic diameter remained unchanged (29 mm) during the observation period

By contrast, among the 16 people who did not take M, two had non-lethal acute myocardial infarction, and one patient had an acute myocardial infarction of the anterior wall of the left ventricle, which led to cardiogenic shock and death of the patient. In addition, one patient had a dissection of the descending aorta which required its emergency replacement, and another patient had an acute ischemic cerebral stroke, which ultimately significantly differentiates this group from the group of patients who took mexidol ($p < 0.05$ by the χ^2 criterion).

The effectiveness of *mexidol* as a 3-hydroxypyridine – a potent organoprotective agent having, in particular, an antioxidant effect in various ischemic disorders – has been repeatedly proved beyond doubt [1,2,3]. However, in the case of initial stages of atherosclerotic lesion area formation, it is usually not considered as an aortic wall protector, being regarded as inferior to emoxipin (another 3-hydroxypyridine derivative); in other cases, such therapy is not prescribed at all, and the treatment is limited to statins [2].

The data presented here allow us to say that M actively suppresses neoangiogenesis in the vessel

wall of the aorta in patients with atherosclerosis, and therefore can be considered as an independent anti-atherosclerotic drug affecting the most important stage of the pathogenesis of atherosclerosis, since it is neoangiogenesis in the arterial wall that provides penetration into its thickness of both lipid and cellular elements, and functions as the earliest and most important factor in the development of atherosclerotic disease [5]. What makes us confident about this conclusion is the fact that the possibility of using CE-MRI to evaluate precisely the density of pathological newly formed vessels in the thick of the wall or of the atherosclerotic plaque has been proven earlier [4].

Our study was not a prospective randomized one; *mexidol* in individuals with atherosclerosis and previously established AH was not and could not be used as monotherapy. However, the statistically significant difference in the state of the aortic wall with M and without it, carried out by objective independent highly reproducible standard MRI instruments with paramagnetic contrast enhancement, now allows us to assert that ethylmethylhydroxypyridine succinate, along with its other positive effects, suppresses the progression of atherosclerosis, contributes to the preservation of biological and biomechanical properties of the aorta [2]. Indirect evidence of this is a significantly lower incidence of complications of atherosclerosis that was observed in the group of patients taking *mexidol*.

Conclusion. In general, it is reasonable to assume even now that, according to CE-MRI data, *mexidol* has a significant anti-angiogenic effect on the formation of pathological vasa vasorum of the aortic wall and prevents the progression of atherosclerotic lesion areas in the aorta. Decreased pathological microvascular permeability in the aortic media induced by *mexidol* reduces the risk of severe vascular events. The practical use of *mexidol* for these purposes will certainly require further extensive research.

CE-MRI of the aortic and arterial wall may be more widely used as a method of prospective evaluation of microcirculation in the aortic wall in studies of the clinical dynamics of atherosclerosis against the background of drug therapy.

Литература

1. Данилова Л.Г. Липидный обмен и антиоксиданты // Международный журнал при-

References

1. Danilova LG. Lipidnyy obmen i antioksidanty [Lipid metabolism and antioxidants]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledo-

кладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10-1. С. 92.

2. Кузнецов М.Р., Вирганский А.О., Косых И.В., Юмин С.М., Куницын Н.В., Голосницкий П.Ю., Несходимов Л.А., Магнитский Л.А., Мнацаканян Г.Т., Фукалов А.С. Возможности метаболической терапии при атеросклерозе // Неврологический журнал. 2014. Т. 190, № 4. С. 56–60.

3. Собакарь М.С., Ших Е.В. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы // Биомедицина. 2010. Т. 1, № 3. С. 10–21.

4. Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Белянин М.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным мрт сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016. Т. 31, № 3. С. 39–43.

5. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // Цитология. 2017. Т. 59, № 4. С. 243–258.

6. Buhk J.H., Finck-Wedel A.K., Buchert R., Bannas P., Schnackenburg B., Beil F.U., Adam G., Weber C. Screening for atherosclerotic plaques in the abdominal aorta in high-risk patients with multicontrast-weighted MRI: a prospective study at 3.0 and 1.5 tesla // Br J Radiol. 2011. Vol. 84, №1006. P. 883–889. DOI: 10.1259/bjr/16555263. Epub 2010 Nov 16.

7. Yang X., Li Y., Li Y., Ren X., Zhang X., Hu D., Gao Y., Xing Y., Shang H. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies // Front Physiol. 2017. Vol. 8. P. 600–614. DOI: 10.3389/fphys.2017.00600.

vaniy. 2013;10-1:92. Russian.

2. Kuznetsov MR, Virganskiy AO, Kosykh IV, Yumin SM, Kunitsyn NV, Golosnitskiy PYu, Neskhodimov LA, Magnitskiy LA, Mnatsakanyan GT, Fukalov AS. Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii pri ateroskleroze [The possibilities of metabolic therapy for atherosclerosis]. Nevrologicheskiy zhurnal. 2014;190(4):56-60. Russian.

3. Sobakar' MS, Shikh EV. Antioksidantnaya terapiya i metabolicheskie podkhody k lecheniyu zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Dogan MC, Shih Ev. Antioxidant therapy and metabolic approaches to treatment of diseases of the cardiovascular system]. Biomeditsina. 2010;1(3):10-21. Russian.

4. Usov VYu, Bobrikova EE, Maksimova AS, Rebenkova MS, Rogovskaya YuV, Belyanin ML, Plotnikov MP, Kuznetsov MS. Neinvazivnaya otsenka mikrovaskulyarizatsii karotidnykh blyashkek po dannym mrt sonnykh arteriy s paramagnitnym kontrastnym usileniem [Noninvasive assessment of microvascularization of carotid plaques according to carotid arteries with paramagnetic contrast enhancement]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk). 2016;31(3):39-43. Russian.

5. Chertok VM, Chertok AG, Zenkina VG. Endoteli-ozavisimaya regulyatsiya angiogeneza [Endothelin-dependent regulation of angiogenesis]. Tsitologiya. 2017;59(4):243-58. Russian.

6. Buhk JH, Finck-Wedel AK, Buchert R, Bannas P, Schnackenburg B, Beil FU, Adam G, Weber C. Screening for atherosclerotic plaques in the abdominal aorta in high-risk patients with multicontrast-weighted MRI: a prospective study at 3.0 and 1.5 tesla. Br J Radiol. 2011;84(1006):883-9. DOI: 10.1259/bjr/16555263. Epub 2010 Nov 16.

7. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, Gao Y, Xing Y, Shang H. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. Front Physiol. 2017;8:600-14. DOI: 10.3389/fphys.2017.00600.

**ХАОС ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ШКОЛЬНИКОВ
В УСЛОВИЯХ ШИРОТНЫХ ПЕРЕМЕЩЕНИЙ**

Л.А. ДЕНИСОВА*, С.А. ПРОХОРОВ**, Л.С. ШАКИРОВА***, Д.Ю. ФИЛАТОВА***

*Омский государственный технический университет, пр-т Мира, 11, Омск, 644050, Россия

**Самарский государственный аэрокосмический университет им. акад. С.П. Королева (НИУ),
Московское шоссе, 34, Самара, 443086, Россия

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

Аннотация. Анализировались параметры сердечно-сосудистой системы школьников г. Сургута при действии различных климатогеографических факторов. Результат проведенного исследования показал, что кардиореспираторная система обследуемых двух групп разным образом реагирует на переезд и оздоровление. Очевидно, что пролонгация оздоровительного эффекта у девочек (в виде устойчивого снижения объемов квазиаттракторов даже после возвращения из оздоровительного лагеря) может лежать в основе их более продолжительной жизни в будущем на Севере РФ. Девочки более устойчиво сохраняют положительный эффект от оздоровительных мероприятий, а параметры *сердечно-сосудистой системы* мальчиков быстро возвращаются в исходное состояние. Эти данные получены на основе расчета параметров квазиаттракторов для *сердечно-сосудистой системы* в шестимерном фазовом пространстве состояний. В этом случае у девочек квазиаттракторы устойчиво уменьшаются (экспоненциально падают), а у мальчиков имеется возврат в исходное (до лечения) состояние. Все это доказывает низкие адаптивные возможности мужского организма (даже в юности), что случается с возрастом (продолжительность жизни мужчин на 10-15 лет ниже чем у женщин). Особенно это различается на Севере РФ, где средний возраст мужчин ниже 60-ти лет, что согласуется с пенсионным возрастом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, адаптация, квазиаттракторы, эффект Еськова-Зинченко.

Введение. Проживание в северных регионах РФ откладывает определенный отпечаток на работу различных *функциональных систем организма* (ФСО) человека. Комплексное воздействие экстремальных факторов окружающей среды приводит к напряжению механизмов регуляции и истощению функционального резерва организма человека. Особый интерес представляет исследование реакций стресс-лимитирующих систем детского организма, т.к. природно-климатические условия каждого северного региона РФ специфичны, а реакции различных систем организма ребенка особенно чувствительны к их влиянию [5,6,9,12].

В настоящее время отсутствует комплексный подход в изучении адаптационной реакции детского организма на воздействие суровых климатических факторов Севера РФ. Внедрение новых методов позволит разработать новые физиологические методики для скрининговых обследований и объективной оценки адаптационных и функциональных резервов

детского организма и это явилось предметом изучения на примере *сердечно-сосудистой системы* (ССС) школьников на примере СССР, как важной ФСО человека [1-4,7,8,10].

Цель исследования – установление физиологических закономерностей поведения параметров СССР школьников ХМАО – Югры при широтных перемещениях (с Севера на Юг РФ и обратно) и действии различных климатогеографических факторов.

Объекты и методы исследования. В аспекте внедрения новых методов использовались результаты мониторингового обследования состояния вегетативного статуса 55 учащихся г. Сургута, 7-11 лет. Предметом анализа явились изменения показателей активности вегетативной регуляции СССР учащихся при широтных перемещениях и проведении оздоровительных мероприятий на Юге РФ. Исследования проводились в марте, температура воздуха в г. Сургуте составляла (-8°C до -16°C) в Туапсе (+8°C до +22°C). *Критерии включения:*

отсутствие жалоб на состояние здоровья в период проведения обследований. Школьники по половому признаку были разбиты на две группы исследования. В каждой группе тестирование выполнялось в 4-х разных временных промежутках: 1-й этап - до отъезда детей в оздоровительный лагерь «Юный нефтяник» (ЮН); 2-ой этап - по прилету в ЮН; 3-й этап в конце отдыха перед вылетом из ЮН; 4-й этап непосредственно по прилету в г. Сургут.

Информацию о состоянии параметров *вариабельности сердечного ритма* (ВСР), учащихся мы получали неинвазивным методом пульсоинтервалографии, на базе аппаратно-программного комплекса (пульсоксиметр ЭЛОКС-01 М). В устройстве используется фотооптический датчик, с помощью которого регистрируется пульсовая волна с одного из пальцев испытуемого в положении сидя, в течение 5-минутного интервала изменения (согласно рекомендациям, Европейской ассоциации кардиологов). Программный продукт «Eg3-f.exe» которым снабжен прибор в автоматическом режиме отображает в виде ряда показателей изменения механизмов регуляции сердца, с одновременным построением гистограммы распределения длительности *кардиоинтервалов* (КИ). Ритм сердечных сокращений является наиболее доступным для регистрации физиологических параметров состояния *вегетативно-нервной системы* (ВНС), динамические характеристики которого позволяют оценить выраженность симпатических и парасимпатических сдвигов при изменении состояния исследуемого [3-10,12,13,20].

Полученные результаты первоначально обрабатывались методами математической статистики с помощью программного продукта *Statistica version 6.1*. Одновременно для учёта элементов хаоса, в динамике параметров ССС, нами использовались новые методы в рамках *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС). Следует отметить, что у всех исследуемых параметров выявлена закономерность преимущественно непараметрического распределения. Вследствие этого, дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Результаты статистической обработки данных показателей ССС школьников в условиях широтных перемещении представлены ниже.

Результаты и их обсуждение. В первом кластере работы полученные КИ записывались

в виде файлов и обрабатывались в виде матриц парных сравнений выборок с помощью критерия *Вилкоксона*. При этом сравнивались все пары, то есть для каждой серии строилась матрица (25×25 для мальчиков и 30×30 для девочек в каждой точке исследования), из матрицы изымались диагональные элементы (полное совпадение одинаковых выборок) и бралась половина из оставшихся, так как картина получалась симметричной. Определялось число пар совпадений k , которое можно было бы отнести к одной генеральной совокупности.

Результаты анализа матриц парного сравнения выборок КИ в 4-х точках исследования представлены в табл. 1. Анализ показал, что в группе мальчиков всего 7-10% пар показывают возможность отнесения данных двух выборок к 1-ой генеральной совокупности. В группе девочек такую возможность демонстрируют менее 7%. Если провести аналогичный анализ у одного испытуемого, возможность отнесения данных двух выборок к 1-ой генеральной совокупности показывают менее 17% пар. Это демонстрирует эффект Еськова-Филатовой, когда один человек может показывать такое же количество пар совпадений выборок (у нас имеются матрицы по 10% в группе и у одного человека), как и разные испытуемые в неизменном гомеостазе.

Параметры КИ проявляют неустойчивость функций распределения для различных промежутков времени измерений [11,20,23-28]. Следовательно, для регуляции сердечного ритма свойственна хаотическая динамика. Любые интервалы выборок КИ, полученные при регистрации, будут уникальными, то есть внутренняя регуляция, будут непрерывно изменяться (даже в состоянии покоя). Поэтому полученные результаты с использованием стохастического анализа будут обладать небольшой информативностью. Только для данного промежутка времени, будут характерны данные изменения в изучаемых параметрах и функциях распределения $f(x)$. Имеем статистическую неустойчивость выборок параметров КИ, что в биомеханике обозначено как эффект Еськова-Зинченко [14-19,21-28].

При изменении климатогеографических факторов количество пар совпадений будет непрерывно изменяться (табл. 2). Результаты сравнения выборок КИ в 4 точках исследования продемонстрировали в группе мальчиков всего 6,7-9,1% пар совпадений, у девочек 4,5-7,4%.

Таблица 1

Результаты парного сравнения выборок КИ 25-ти мальчиков и 30-ти девочек в 1-4 точках исследования с помощью критерия по Вилкоксоу (критерий значимости $p < 0,05$)

	Группа мальчики (n=25)				Группа девочки (n=30)			
	1 точка	2 точка	3 точка	4 точка	1 точка	2 точка	3 точка	4 точка
число совпадений k	24	21	20	30	30	22	21	19

Таблица 2

Сравнения выборок КИ школьников в 1-4 этапах исследования (парное сравнение по Вилкоксоу (критерий значимости $p < 0,05$) совпадений (k))

	Группа мальчиков (n=25)					
	1 и 2	1 и 3	1 и 4	2 и 3	2 и 4	3 и 4
число совпадений k из общего числа пар сравнений N=625	50	49	52	42	57	49
	Группа девочек (n=30)					
	1 и 2	1 и 3	1 и 4	2 и 3	2 и 4	3 и 4
число совпадений k из общего числа пар сравнений N=900	48	52	41	43	54	67

Параметры каждого школьника со своим набором признаков задаются точкой в *фазовом пространстве состояний* (ФПС), а их группа образует некоторую «область» *квазиаттрактор* (КА). В наших исследованиях в качестве диагностических признаков были значения интегрально-временных параметров ССС. Группы в разных физиологических состояниях образовывали разные «области» в ФПС. Полученный КА можно ограничить неким многомерным параллелепипедом и измерить его координаты, установить координаты центра и величину его объема. Увеличение объема КА, подтверждает чрезмерное напряжение и последующую перестройку регулирующей системы. Результатом этой перестройки и является выраженная хаотическая динамика исследуемых параметров. Уменьшение объема КА показывает снижение уровня разброса в ФПС координат ВСС и стабилизацию параметров ССС для всей группы (что количественно оценивает адаптацию).

Для обработки статистических данных использовалась запатентованная программа *Identity 4*. Программа по крайним точкам определяет объем параллелепипеда и автоматически определяет его геометрический центр, так называемый хаотический центр.

На рис. представлена динамика изменения объемов КА интегрально-временных параметров школьников в 4-х состояниях. После приезда в оздоровительный лагерь (2 точка) объем

КА у мальчиков уменьшился в 4,8 раза, а у девочек в 1,8 раза по сравнению с 1 точкой (до отъезда). После 2-х недельного отдыха объем КА школьников продолжает снижаться, что свидетельствует об активизации регуляторных механизмов ССС и хорошем оздоравливающем эффекте двухнедельного пребывания детей на Юге РФ. По прилёту в г. Сургут (4 точка) объем КА у девочек продолжает снижаться, а у мальчиков резко возрастает в 6 раз, то есть у девочек реакция ССС более выраженная и стойкая, чем у мальчиков, которые показали в 4-й точке частичный возврат в исходное состояние, то есть недостаточную сформированность адаптационных механизмов.

В целом, объем КА после приезда домой у мальчиков в 2,3 раза, а у девочек в 4,7 раза меньше наблюдаемого объема КА в 1 точки исследования. Характерно, что девочки в 3-ей точке имеют повышенное значение V_G для КА, но они дают устойчивую картину снижения V_G в ходе отдыха и по возвращению в Югру. У мальчиков эта величина имеет вид параболы (с точкой минимума в конце отдыха (3 точка)). Однако, возвращение в Югру даёт возврат в исходное состояние параметров ССС (рис.).

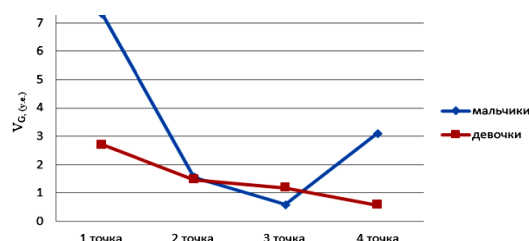


Рис. Динамика изменения объемов КА (у.е.) интегрально-временных параметров ССС школьников при широтных перемещениях

Устойчивое снижение объемов КА в группе девочек, сравнительно с мальчиками после оздоровления свидетельствует о снижении степени разброса в ФПС координат вектора состояния системы. Однако параметры ССС уже сигнализируют о неудовлетворительной адаптации, отклонении от нормы. Девочки это не показали, у них выраженная реакция (устойчивое снижение объемов КА) при проведении оздоровительных мероприятий. Это, возможно, объясняет большую продолжительность жизни женского населения Югры (у мужчин на 10 лет продолжительность ниже).

Заключение. Новый подход и программные продукты рекомендуется использовать органам управления образованием для выработки профилактических мероприятий по охране здоровья детского населения Югры, а также объективной оценки качества проводимых мероприятий, особенно это актуально для маль-

чиков, которые требуют особого внимания. Нами установлено, что девочки демонстрируют более устойчивую динамику улучшения всех 6-ти параметров CCC (чем мальчики), и это характеризует их высокий адаптивный потенциал.

CHAOS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM PARAMETERS IN SCHOOLCHILDREN UNDER CONDITIONS OF LATITUDINAL DISPLACEMENTS

L.A. DENISOVA*, S.A. PROKHOROV**, L.S. SHAKIROVA***, D.YU. FILATOVA***

*Omsk State Technical University, Prospect Mira, 11, Omsk, 644050, Russia

**Samara State Aerospace University, Moskovskoe shosse, 34, Samara, 443086, Russia

***Surgut state University, Lenin street, 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

Abstract. The authors analyzed parameters of the cardiovascular system of schoolchildren in Surgut under the influence of various climatic and geographic factors. The results of the study showed that the cardiorespiratory system of the two groups that were surveyed reacts differently to moving and recreation. Obviously, the prolongation of the recreational effect in girls (in the form of a steady decrease in the volumes of *quasi-attractors* even after returning from the health camp) may be the basis for their longer future life under the conditions of the North of Russia. Girls more consistently retain the positive effect of recreational activities, while in boys, the parameters of the *cardiovascular system* quickly return to their original state. These data were obtained on the basis of calculating the parameters of quasi-attractors for the cardiovascular system in the six-dimensional phase space of states. In this case, the *quasi-attractors* steadily decrease in girls (fall exponentially), while boys show a return to the initial (before the treatment) condition. All this testifies to the low adaptive capabilities of the male organism (even in adolescence), which happens with age (the life expectancy of men is 10-15 years lower than that of women). This difference is particularly obvious in the North of Russia, where the average life expectancy for men is under 60 years, which is close to the retirement age.

Keywords: cardiovascular system, adaptation, quasi-attractors, Eskov-Zinchenko effect.

Introduction. Living in the northern regions of the Russian Federation leaves a certain imprint on the work of the various *functional systems* of the *human organism* (FS). The combined effects of extreme environmental factors put body regulation mechanisms under pressure and lead to depletion of functional reserves of the human organism. Of particular interest is studying the reactions of stress-limiting systems of the child's organism, as the climatic conditions of each of the Russian northern regions are specific, and the reactions of various systems of the child's organism are particularly sensitive to their influence [5,6,9,12].

Currently, there is no comprehensive approach to the study of the adaptive reaction of the child's organism to the impact of the harsh climatic conditions of the North of Russia. Introduction of new methods will allow to develop new physiological techniques for screening and objective assessment of adaptational and functional reserves of the child's organism; this was studied on the

example of *cardiovascular system* (CVS) in schoolchildren, as an important human FS [1-4,7,8,10] .

The purpose of the study is establishing physiological patterns of CVS parameters in schoolchildren of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra under conditions of latitudinal displacements (from the North to the South of the Russian Federation and back) and influence of various climatic factors.

Objects and methods of research. Taking into account the need to introduce new methods, we used the results of a monitoring survey of the autonomic status of 55 schoolchildren from the city of Surgut, aged 7 to 11. Our analysis concentrated on the changes in the activity indicators of the autonomic regulation of the CVS in schoolchildren under conditions of latitudinal displacements and in the course of recreational activities in the South of Russia. The studies were conducted in March, the air temperature in Surgut was (-8°C to - 16°), while the temperature in Tuapse was

(+8°C to +22°C). *Inclusion criteria*: absence of health complaints during the period of surveys. The schoolchildren were divided by gender into two study groups. In each group, tests were carried out at 4 different time intervals: stage 1 – before children left for the *Yunyi Neftyanik* (YN) summer camp; stage 2 – on arrival at YN; stage 3 – at the end of vacation, before departing from YN; stage 4 – immediately upon arrival in Surgut.

Information about the status of the *heart rate variability* (HRV) parameters in the schoolchildren was received noninvasively by means of cardiointervalography, using a hardware and software system (*ELOX-01 M* pulse oximeter). The device uses a photo-optical sensor which records pulse wave from one of the testee's fingers in the sitting position during a 5-minute variation interval (according to the recommendations of the European Society of Cardiology). *Eg3-f.exe* software product installed on the device automatically displays changes in heart regulation mechanisms in the form of a number of indicators, while constructing *RR-interval* (RRI) distribution histograms. Heart rate is the most easily registered physiological parameter of the status of *autonomic nervous system* (ANS); its dynamic characteristics allow one to assess the intensity of sympathetic and parasympathetic responses accompanying a change in the testee's condition [3-10,12,13,21].

The results obtained were initially processed by the methods of mathematical statistics using *Statistica version 6.1* software product. Simultaneously, to account for elements of chaos in the dynamics of CVS parameters, we used new methods in the framework of the *theory of chaos-self-organization* (TCS). It should be noted that for all of the studied parameters the study revealed a pattern of mainly nonparametric distribution. Consequently, further studies of the dependencies were carried out using nonparametric statistical methods. The results of statistical processing of indicators of schoolchildren's CVS under conditions of latitudinal displacements are presented below.

Results and discussion. During the first stage of our work, the obtained RRIs were recorded as files and processed in the form of matrices of pairwise comparison of samples using the *Wilcoxon* test. It is noteworthy that all pairs were compared, i.e. for each series we built a matrix (25×25 for boys and 30×30 for girls at each point of the study), withdrew diagonal elements (complete coincidence of identical samples) from the matrix, and took half of the remaining elements, as the

resulting picture was symmetrical. We determined the number *k* of matched pairs that could be assigned to one general population.

The results of analyzing the pairwise comparison matrices for RRI samples at 4 points of the study are presented in table 1. The analysis showed that in the group of boys only 7 to 10% of the pairs show the possibility of referring the data of the two samples to one population. In the group of girls, such possibility was exhibited by less than 7%. If we carry out the same analysis for one testee, the possibility of assigning two data samples to one population is shown by less than 17% of couples. This demonstrates the Eskov-Filatova effect, when one person may show the same number of matched pairs of samples (we have 10% matrices for the group and for one person) as different testees in unchanged homeostasis.

RRI parameters show the instability of the distribution functions for different periods of measurement times [11,20,24-29]. Consequently, regulation of heart rate is characterized by chaotic dynamics. Any intervals of RRI samples received in the process of recording, will be unique, i.e. internal regulation will continuously change (even at rest). Therefore, the results obtained using stochastic analysis will have little informative value. These changes in the studied parameters and distribution functions *f(x)* will be characteristic only of the given period of time. We get statistical instability of RRI parameter samples, which is known in biomechanics as the Eskov-Zinchenko effect [14-20,22-29].

Table 1

Results of pairwise comparison of RRI samples of 25 boys and 30 girls at study points 1-4 using the Wilcoxon test (significance *p*<0.05)

	Boys group (<i>n</i> =25)				Girls group (<i>n</i> =30)			
	point 1	point 2	point 3	point 4	point 1	point 2	point 3	point 4
number <i>k</i> of coincidences	24	21	20	30	30	22	21	19

Under conditions of changing climatic factors, the number of matched pairs will continuously change (table 2). The comparison of RRI samples at the 4 points of the study yielded only 6.7-9.1% of matched pairs in the group of boys, and 4.5-7.4% in the group of girls.

Table 2

Comparisons of RRI samples of the schoolchildren at stages 1–4 of the study (pairwise comparison using Wilcoxon test (significance of coincidences (k) $p < 0.05$))

	Boys group (n=25)					
	1 and 2	1 and 3	1 and 4	2 and 3	2 and 4	3 and 4
number of coincidences k out of the total number of comparison pairs $N=625$	50	49	52	42	57	49
	Girls group (n=30)					
	1 and 2	1 and 3	1 and 4	2 and 3	2 and 4	3 and 4
number of coincidences k out of the total number of comparison pairs $N=900$	48	52	41	43	54	67

Parameters of each of the schoolchildren with a specific set of features are set by a point in the *phase space of states* (FSS), and a group thereof forms a certain “area” – *quasi-attractor* (QA). In our studies, we used integral-temporal CVS parameters as diagnostic features. The groups of testees in their different physiological states formed different “areas” in the FSS. It is possible to delimit the resulting QA with a kind of multidimensional parallelepiped and to measure its coordinates; to set the coordinates of the center and the value of its volume. An increase in the QA volume testifies to excessive stress and subsequent reorganization of the regulatory system. Such reorganization results in pronounced chaotic dynamics of the studied parameters. A decrease in the QA volume testifies to a decrease in the dispersion of the AVS coordinates in the FSS and to stabilization of the CVS parameters for the whole group (which quantifies the adaptation).

For processing statistical data, we used the patented *Identity 4* software. The software determines the volume of the parallelepiped by its extreme points, and automatically determines its geometric center, the so-called chaotic center.

The Figure shows the volume dynamics of the QAs of integral-temporal parameters of schoolchildren in 4 states. After arrival at the health camp (point 2), the volume of QA decreased 4.8 times in boys and 1.8 times in girls as compared with point 1 (prior to departure). After a 2-week rest, the QA volume in schoolchildren continued to decline, indicating activation of regulatory mechanisms of the CVS and good revitalizing effect of the two-week stay of children in the South of Russia. Upon arrival in the city of Surgut (point 4), QA volume in girls continues to decline, while in boys it sharply increases 6 times, i.e. the

reaction of the girls’ CVS is more pronounced and persistent than in boys, who, at point 4, showed partial return to the original state, that is, inadequate maturity of adaptation mechanisms.

In general, the volume of QA after arriving home is 2.3 times less in boys and 4.7 times less in girls than the QA volume observed at point 1 of the study. It is noteworthy that the girls have increased V_G value for the QA at point 3, but they show a steady decline of V_G during the vacation and after return to Yugra. In boys, this value has the shape of a parabola (with the minimum point corresponding to the end of vacation (point 3)). However, return to Yugra results in a return to the initial CVS rameters (Fig.).

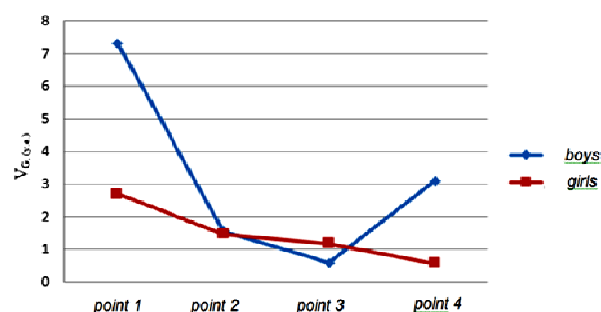


Fig. Dynamics of QA volumes (conventional units) of integral-temporal parameters of schoolchildren’s CVS under conditions of latitudinal displacements

The steady decrease in the QA volume in the group of girls after recreation, as compared to the boys, indicates a decrease in the degree of dispersion of system state vector coordinates in the FSS. However, the parameters of the CVS themselves signal unsatisfactory adaptation, deviation from the norm. The girls did not show the same, they had pronounced reaction (steady decline in QA volumes) during recreational activities. This may explain the greater life expectancy of the female population of Yugra (men’s life expectancy is 10 years less).

Conclusion. The new approach and the software are recommended to be used by education authorities for the development of preventive measures for protecting the health of Yugra children, as well as for objective assessment of the quality of the taken measures, which is especially true for boys, who need special attention. We have found that girls exhibit more stable dynamics of improvement of all six CVS parameters (as compared to boys), which characterizes them as having high adaptive potential.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Алиев Н.Ш., Тен Р.Б., Прохоров С.А. Оценка хаоса спектральных параметров сердечно-сосудистой системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 4. С. 43–50.

2. Брагинский М.Я., Вечканов И.Н., Глушук А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Меркулова Н.Н., Мишина Е.А., Пашнин А.С., Полухин В.В., Степанова Д.И., Филатова О.Е., Филатов М.А., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Шипилова Т.Н., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VIII. Общая теория систем в клинической кибернетике / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с.

3. Григоренко В.В., Еськов В.М., Лысенкова С.А., Микшина В.С. Алгоритм автоматизированной диагностики динамики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы при нормальном старении в оценке биологического возраста // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16, № 2. С. 357–362.

4. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Соколова А.А. Оценка степени синергизма в динамике кардиореспираторной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 87–96. DOI: 10.12737/article_58ef6fbbd47274.77514102

5. 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.

6. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 3–17.

7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козупица Г.С., Шелим Л.И. Третья парадигма и детерминистско-стохастическая наука // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 3. С. 60–70.

References

1. Bashkatova YuV, Aliev NSh, Ten RB, Prokhorov SA. Otsenka khaosa spektral'nykh parametrov serdechno-sosudistoy sistemy [Assessment of the chaos of the spectral parameters of the cardiovascular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:43–50. Russian.

2. Braginskiy MYa, Vechkanov IN, Glushchuk AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Merkulova NN, Mishina EA, Pashnin AS, Polukhin VV, Stepanova DI, Filatova OE, Filatov MA, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Khisamova AV, Shipilova TN, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' VIII. Obshchaya teoriya sistem v klinicheskoy kibernetike [System analysis, management and processing of information in biology and medicine. Part VIII. General theory of systems in clinical cybernetics]. Pod red. V.M. Es'kova, A.A. Khadartseva. Samara: ООО «Ofort»; 2009. Russian.

3. Grigorenko VV, Es'kov VM, Lysenkova SA, Mikshina VS. Algoritm avtomatizirovannoy diagnostiki dinamiki vozzrastnykh izmeneniy parametrov serdechno-sosudistoy sistemy pri normal'nom starenii v otsenke biologicheskogo vozrasta [Algorithm for the automated diagnosis of the dynamics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system under normal aging in the estimation of biological age]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2017;16(2):357–62. Russian.

4. Es'kov VV, Bashkatova YuV, Sokolova AA. Otsenka stepeni sinergizma v dinamike kardiorespiratornoy sistemy [Evaluation of the degree of synergy in the dynamics of the cardiorespiratory system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:87–96. DOI: 10.12737/article_58ef6fbbd47274.77514102. Russian.

5. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisani 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.

6. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3–17. Russian.

7. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozupitsa GS, Shelim LI. Tret'eya paradigma i deterministsko-stokhasticheskaya nauka [The Third Paradigm and Deterministic-Stochastic Science]. Slozhnost'. Ra-

DOI: 10.12737/article_59df76db3a6b33.94271886

8. 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.
DOI: 10.12737/article_58ef6ef2f1dde7.21662826

9. Еськов В.М., Срыбник М.А., Эльман К.А., Глазова О.А. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы пришлого детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 4. С. 5–12.
DOI: 10.12737/article_5a1bfeddae4ea5.81912457

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

11. 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.

12. Филатова О.Е., Газя Г.В., Мезенцева Л.В., Соколова А.А. Оценка биоэлектрической активности сердца у представителей коренного населения ханты методами теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 4. С. 22–28.
DOI: 10.12737/article_5a1c029cbef6d9.89882621.

13. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работников нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, №7. С. 46–51.

14. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 6. P. 961–966.

zum. Postneklassika. 2017;3:60–70.

DOI: 10.12737/article_59df76db3a6b33.94271886.
Russian.

8. 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. DOI: 10.12737/article_58ef6ef2f1dde7.21662826. Russian.

9. Es'kov VM, Srybnik MA, El'man KA, Glazova OA. Vozrastnye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy prishlogo detsko-yunosheskogo naseleniya Yugry [Age-related changes in the cardiovascular system of the alien children and youth of Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:5–12.
DOI: 10.12737/article_5a1bfeddae4ea5.81912457. Russian.

10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye rit-my pokazateley kardi-orespiratornoy sis-temy i biologicheskogo vozrasta cheloveka [Circadian rhythms indicators of cardiorespiratory system and the biological age of the person]. Terapevt. 2012;8:36–43. Russian.

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

12. Filatova OE, Gazya GV, Mezentseva LV, Sokolova AA. Otsenka bioelektricheskoy aktivnosti serdtsa u predstaviteley korennoogo naseleniya khanty metodami teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of the bioelectrical activity of the heart in representatives of the indigenous population of the Khanty using methods of the theory of chaos-self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017; 4:22–8. DOI: 10.12737/article_5a1c029cbef6d9.89882621. Russian.

13. Filatova OE, Maystrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na dinamiku serdechno-sosudistyykh sistem rabotnits neftegazovogo kompleksa [The influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of workers in the oil and gas industry]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46–51. Russian.

14. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity. Biophysics. 2017;62(6):961–6.

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., 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.

17. 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.

18. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820.

19. 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.

20. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.

21. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 3. P. 224–232.

22. 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.

23. Mezentseva L.V. Computer modeling of ventricular fibrillation // Biophysics. 2012. Vol. 5, № 2. P. 247–252.

24. Mezentseva L.V. Mathematical modeling of atrial fibrillation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. Vol. 153, № 5. P. 800–804.

25. Mezentseva L.V., Pertsov S.S. Computer modeling– based analysis of the persistence of different modes of heart– rate dynamics // Biophysics. 2015. Vol. 60, № 5. P. 823–826.

15. 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. Russian.

16. 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.

17. 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.

18. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

19. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017. No. 3. P. 38–42.

20. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

21. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(3):224-32.

22. 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.

23. Mezentseva LV. Computer modeling of ventricular fibrillation. Biophysics. 2012;5(2):247-52.

24. Mezentseva LV. Mathematical modeling of atrial fibrillation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;153(5):800-4.

25. Mezentseva LV, Pertsov SS. Computer modeling– based analysis of the persistence of different modes of heart– rate dynamics. Biophysics. 2015;60(5):823-6.

26. Mezentseva L.V., Pertsov S.S., Kopilov F.Yu., Lastovetsky A.G. Mathematical analysis of the stability of heart– rate dynamics in postinfarction patients // Biophysics. 2017. Vol. 62, № 3. P. 499–502.

27. Mikhailichenko L.A., Mezentseva L.V. Correlation and spectral analysis of vascular tone regulator mechanisms in paired formations during postnatal ontogenesis in rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 158, № 3. P. 308–312.

28. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164, No 2. P. 115–117.

26. Mezentseva LV, Pertsov SS, Kopilov FYu, Lastovetsky AG. Mathematical analysis of the stability of heart– rate dynamics in postinfarction patients. Biophysics. 2017;62(3):499-502.

27. Mikhailichenko LA, Mezentseva LV. Correlation and spectral analysis of vascular tone regulator mechanisms in paired formations during postnatal ontogenesis in rats. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;158(3):308-12.

28. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

ХАОС ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

В.Ф. ПЯТИН*, В.В. ЕСЬКОВ**, Н.Ш. АЛИЕВ**, Л.А. ВОРОБЬЕВА**

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Гагарина, 18, Самара, 443079, Россия

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

Аннотация. Представлена новая трактовка гомеостаза и гомеостатических систем, которые отличны от стохастических систем. Для гомеостатических систем характерно непрерывное и хаотическое изменение функций распределения $f(x)$ для своих выборок на равных интервалах Δt_i времени измерения. Компоненты x_i всего вектора состояния системы $x=x(t)$, для этих выборок непрерывно (и хаотически) изменяются. Их спектральные плотности сигналов и автокорреляций $A(t)$, которые не стремятся к нулю при увеличении времени t , тоже хаотически изменяются при неизменном гомеостазе. Для них нет свойства перемешивания, а начальные параметры вектора $x(t)$ в виде $x(t_0)$ невозможно повторить произвольно. Сравнение состояний таких систем производится в рамках новой теории хаоса-самоорганизации по параметрам квазиаттракторов, внутри которых непрерывно и хаотически движется вектор состояния системы $x(t)$. Вводится понятие гомеостаза таких особых систем, которые не относятся к детерминированному хаосу. Гипотеза I.R. Prigogine и M. Gell-Mann о возможности применения динамического хаоса Лоренца не подтвердилась для гомеостатических систем. Доказана статистическая неустойчивость не только самих выборок параметров гомеостаза x_i , но и их спектральных плотностей сигнала и автокорреляционных $A(t)$. Хаос гомеостатических систем является особым хаосом, который не наблюдается в физических и технических системах.

Ключевые слова: гомеостатические системы, энтропия, квазиаттракторы, эффект Еськова-Зинченко.

Введение. W.Weaver 69 лет назад предложил ввести классификацию всех систем природы (см. «*Science and complexity*») в рамках трёх понятий: простые системы, неорганизованная сложность и организованная сложность, или системы третьего типа (СТТ). Позже была разработана термодинамика неравновесных систем (ТНС), которая была создана I.R. Prigogine [31] для описания биосистем на молекулярном уровне (генетика и молекулярная биология). Однако реально сложные биосистемы – СТТ не относятся к таким системам [16–26]. Их описание в рамках функционального анализа и статистики затруднительно [2,5–14,16,24]. Впервые на это обратил внимание выдающийся физиолог Н.А. Бернштейн почти 70 лет назад [2] при изучении физиологии движений.

За этот длительный период (последние 60 лет) не появилось работ, которые бы описывали в рамках ТНС сложные биосистемы (*complexity*, эмерджентные системы), например, на уровне функциональных систем организма (ФСО) человека, которые ввел и описывал еще в 30-е годы 20-го века П.К. Анохин [1]. Одновременно остаётся открытым и эффект «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна в биомеханике, который он представил в 1947 г. [2].

Этот эффект тоже относится к понятию гомеостаза (нервно-мышечной системы человека) и этот гомеостаз весьма сложно (как сейчас нами доказано) описывать статистическими функциями распределения $f(x)$, их спектральными плотностями сигнала (СПС) и автокорреляционными функциями $A(t)$ [8,9,12,14,16–19,21,24].

Динамика поведения макросистем в виде различных биологических регуляторов, которые с биологической точки зрения считаются гомеостатическими, т.е. неизменными, не соответствуют стохастике. Гомеостатические системы, находящиеся якобы в стационарных состояниях, не могут быть объектами стохастического подхода [3,11,15–22,24,26].

Границы статистики в оценке гомеостаза. Познание эмерджентных систем, *complexity* – СТТ, как реальной глобальной проблемы физиологии ФСО, базируется на двух особенностях: во-первых, нет строгого определения гомеостаза живых систем, во-вторых, физиология остаётся в рамках стохастики. В настоящем сообщении мы даём весьма краткое определение гомеостатических систем: гомеостатические системы демонстрируют непрерывный хаос их вектора состояния $x(t)$ в пределах некоторых квазиаттракторов [18–22,25,26]. Гомео-

статические системы отличаются от физических, химических, технических систем из-за непрерывного хаоса $x(t)$. Гомеостаз и гомеостатические системы не могут быть представлены одной функцией распределения $f(x)$, одной СПС, одной $A(t)$ или в виде функционального уравнения. Набор $f(x)$, СПС и $A(t)$ тоже не характеризует ФСО, как гомеостатические системы, стохастика дает низкий эффект в изучении ФСО [5-9,12,14,27-30].

П.К. Анохин, изучая функционирование живых (гомеостатических) систем, создал теорию функциональных систем организма (ФСО) человека [1]. Эта теория ФСО им была сформулирована в 30-е годы 20-го века, и она вошла составной частью в общую теорию систем (ОТС). Сейчас теория ФСО является одним из разделов общей теории гомеостаза, но глобальная неопределённость и нестабильность динамики поведения параметров любой ФСО остаётся мало изученной областью физиологии. Отметим, что неопределённость конечного состояния вектора $x(t_k)$, который описывает любые параметры ФСО [16-19,21,24], была заменена П.К. Анохиным более общим понятием: полезность для организма [1]. Для ФСО мы всегда имеем неповторимость начального состояния ФСО в виде $x(t_0)$ и конечного состояния в виде функций распределения $f(x)$ и это составляет основу новой теории гомеостаза организма человека.

Гомеостаз обеспечивает устойчивость организма, но понятие самой такой устойчивости математически не была сформулирована ни Бернштейном, ни Анохиным. Этот термин (устойчивость сложных биологических систем – *complexity*) остаётся и сейчас полностью не определенным, т.к. он связан с самим понятием гомеостаз (в определенном смысле это синонимы), а физическое понятие устойчивости в отношении СТТ – *complexity* просто не уместно [16-19,21,24]. У СТТ, живых гомеостатических систем нет ни детерминистской, ни стохастической устойчивости, что и пытался выразить Н.А. Бернштейн в своём эффекте «повторение без повторений» [2], а П.К. Анохин в виде полезности для организма [1].

Общеизвестно, что формализация требует уточнения и выделения особых свойств, которые необходимо формализовать и для которых необходимо установить некоторые законы и модели. Сейчас, если отказываться от статистического подхода в описании ФСО, как характерных СТТ, сразу возникает проблема создания нового аппарата для описания и моделирования особого хаоса СТТ, их непрерывных и

хаотических изменений параметров x_i любого вектора состояния ФСО в виде $x(t)$. При этом современная медицина перейти к новым методам теории хаоса-самоорганизации (ТХС), в которой нет статистической устойчивости для подряд получаемых выборок $x_i(t)$ [16-22,24-26].

Экспериментальные доказательства хаоса СТТ – ФСО. До настоящего времени отсутствует строгое понятие подобия (критерия одинаковости состояния) ФСО (СТТ – *complexity*) при гомеостазе, отсутствуют точные критерии этого подобия. Нет количественного описания и эффекта «повторения без повторений» Н.А. Бернштейна, которое имеет прямое отношение к гомеостазу кардио-респираторной системы (КРС) и нервно-мышечной системы (НМС) человека, как базовых ФСО.

Сейчас в понятие гомеостаз (следовательно, и оптимального состояния организма за счет работы ФСО в трактовке П.К. Анохина) мы вкладываем формулировку относительного постоянства внутренней среды и собственных функций организма. При этом само понятие относительности постоянства никем не формализовано и вообще не рассматривается. Сейчас в рамках ТХС мы доказали, что все компоненты x_i всего $x(t)$ для СТТ непрерывно изменяются ($dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$), а сами функции распределения $f(x_i)$ для выборок x_i на любых интервалах времени измерения Δt_i тоже непрерывно изменяются (нет стохастической устойчивости!). Фактически для получаемых подряд выборок x_i на равных интервалах Δt_i мы не можем получить одинаковые функции распределения ($f_i(x_i) \neq f_{j+i}(x_j)$). Две соседние выборки x_i невозможно относить к одной генеральной совокупности, если биосистема (СТТ – *complexity*) находится в гомеостазе (якобы неизменном физиологическом состоянии). Одновременно, как оказалось, и спектральные плотности сигналов (СПС), и автокорреляционные функции $A(t)$ вектора $x(t)$ тоже хаотически изменяются, их функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются (хаотически).

В рамках нового подхода (ТХС) становится возможным количественно описывать гомеостаз и тогда возможно преодоление реальных неопределенностей СТТ, которые в рамках теории *complexity* или детерминированного хаоса совершенно невозможно обойти. Поясним о чём идёт речь на конкретных примерах, но они характерны для любых гомеостатических СТТ – *complexity*, хаотических биосистем (живых систем) и целого ряда систем неживой природы (метеопараметры).

В настоящее время мы зарегистрировали выборки параметров КРС и НМС у более 20-ти тысяч испытуемых (более 1 миллиона выборок), которые единообразно доказывают: для гомеостатических СТТ при повторях измерений их x_i на интервалах времени $\Delta t_1 = \Delta t_2 = \dots = \Delta t_n$ мы не можем удерживать их функции распределения $f(x)$. Обычно получаем, что $f_1(x_i) \neq f_2(x_i) \neq f_3(x_i) \neq \dots$, т.е. выборки x_i для гомеостатических систем почти всегда для каждого Δt_j ($j = 1, 2, \dots, n$) будут различными, при этом гомеостаз не изменяется. Например, для тремора мы имеем 5-7% пар совпадений, для теппинга – 15-18%, для кардиоинтервалов в пределах 15-25%, для электромиограмм (ЭМГ) и электроэнцефалограмм (ЭЭГ) 5-10% и т.д. При этом речь идет о парных сравнениях всех выборок (а не двух подряд получаемых). Например, в табл. представляем матрицы парных сравнений выборок треморограмм 15-ти повторов испытаний, где число совпадений (пар) выборок $k_1=4$ (испытуемый ГДВ).

Таблица

Матрица парного сравнения выборок 15-ти треморограмм одного испытуемого ГДВ при повторных экспериментах ($k_1=4$), по критерию Вилкоксона (для непараметрического распределения)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	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	0.38	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	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.01	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	0.38	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	0.47	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	0.02	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		0.06	0.02	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	0.06		0.26	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	0.02	0.26		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	

Для спектральных плотностей сигналов (СПС) этого же испытуемого мы имеем число k совпадений выборок СПС $k_2=20$. Для этого же испытуемого ГДВ мы имеем $k_3=32$ для автокорреляций $A(t)$. Обычно $k_1 \approx 5$, $k_2 \approx 20$, $k_3 \approx 30$ и это характеризует хаос тремора, его СПС и $A(t)$, т.е. число совпадений невелико. В табл. результаты для 15-ти выборок, полученных подряд у одного и того же испытуемого, мало чем отличаются при сравнении их с треморограммами для 15-ти разных испытуемых. Число «совпадений» пар выборок у разных испытуемых и при по-

вторах у одного испытуемого обычно одинаково в таких таблицах. Это очень малая величина (из 105 разных пар) и она иллюстрирует численно гипотезу «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна, эффект Еськова-Зинченко и весь гомеостаз нервно-мышечной системы человека. Это характерно для любого гомеостаза организма человека (кардио-респираторной системы, биопотенциалов мозга и мышц и т.д.), но число k зависит от физиологического состояния испытуемых, и оно отлично для теппинга (обычно $k \approx 20\%$) и для тремора ($k \approx 5\%$).

Новое понимание гомеостаза означает только одно: до настоящего времени биология и медицина жили в мире иллюзий, когда в рамках статистики, теории вероятности, пытались изучать гомеостаз организма человека (любая выборка будет единичной и случайной, хаотической). Мы показали, что гомеостаз (при сравнении) нормы и патологии отличается между собой, но в пределах только одной нормы или одной патологии уловить статистическую одинаковость (сходство) очень проблематично путём использования разных выборок и статистических методов. Например, для статистических функций распределения ($f(x)$), их СПС и $A(t)$ для подряд получаемых выборок x_i у одного испытуемого все эти характеристики (и параметры) изменяются непрерывно и хаотически. Доля стохастики крайне мала [5-9,12,14,16,17,19,21,24].

Мы не можем получить повторов $f(x)$ по 3-4 раза (подряд), это очень редкое явление, для разных интервалов времени регистрации Δt_j ($j=1,2,\dots,n$) мы не можем наблюдать одинаковые $f(x)$. Одновременно непрерывно и хаотически изменяются автокорреляции $A(t)$, спектральные плотности сигналов так же непрерывно изменяются для треморограмм, теппинграмм, электромиограмм, электроэнцефалограмм, кардиоинтервалов одного испытуемого (в одном неизменном гомеостазе) [18-22,25,26].

Причём до настоящего времени исследователи не обращали никакого внимания на эту хаотическую динамику $f(x)$ гомеостатических систем. Всех устраивали методы детерминизма и стохастики в биологии и медицине, а наблюдаемые отсутствия совпадений выборок x_i интерпретировались разным образом: или в рамках погрешности измерений, или просто брали любое (случайное) значение x_i за основу и на нём строили описание системы. За всю историю развития науки лишь один Н.А. Бернштейн пытался высказать эту мысль, но его после

критики рефлексорной теории Павлова уже никто не воспринимал. Почти 70 лет его «повторение без повторений» было в забвении [2,16-19,21,24].

Именно такой подход сейчас распространен в медицине, когда частота пульса оценивается по одному (разовому) измерению и полученное x_i обозначают как среднее значение $\langle x_i \rangle$. При этом мы показываем, что для каждого интервала измерения $\Delta t_j = (j=1, 2, \dots, n)$ мы будем иметь разные выборки и разные $\langle x_{ij} \rangle$. Эти средние (или моды) не будут совпадать, функции распределения $f(x_i)$ хаотически изменяются, но это игнорируется сейчас в естествознании. Более того, сейчас в изучении КРС возник еще один парадокс Еськова-Филатовой [14,31]. Он заключается в том, что число k_l пар статистических совпадений выборки *кардиоинтервалов* (КИ), получаемых у одного испытуемого (в одном, неизменном) гомеостазе, может быть меньше чем число пар k_l в матрице 15×15 , где сравниваются 15 разных испытуемых по их выборкам КИ [10]. Получается, что 15 разных человек (их выборки КИ) более похожи друг на друга (у них большая доля стохастичности, $k_{15} > k_l$), чем один и тот же человек в режиме многократных повторений. Один человек менее статически устойчив, чем 15 разных испытуемых, т.е. его $k_l > k_{15}$ у разных людей. Как тогда вообще сравнивать разных испытуемых, где их индивидуальные различия, если они более похожи (по КИ) между собой, чем каждый человек в отдельности в режиме неизменного гомеостаза.

Квантовые объекты и гомеостатика. Для гомеостатических систем теряется традиционный смысл статичности в виде $dx/dt=0$ или неизменности характеристик и параметров функций распределения $f(x)$. В последнем случае мы должны были получить подряд выборки (и их функции распределения), которые можно отнести к одной генеральной совокупности. Для СТТ-*complexity*, т.е. гомеостатических систем, мы не можем говорить об их неизменности на интервалах Δt_j и Δt_{j+1} из-за получения разных выборок для $x_i(t)$ при измерениях подряд параметров таких эмерджентных систем. Поэтому в ТХС вводят другие критерии неизменности состояний СТТ и другие критерии изменений их $x(t)$ в ФПС в виде требований эволюции квазиаттракторов в ФПС. Гомеостаз и эволюция в ТХС приобретают совершенно другой смысл, чем простое движение в механике (как изменение $x(t)$) и стационарность в традиционной науке, которые столетиями мы наблюдали (и измеряли) для обычных – систем (системы 1-го и 2-го типа по *W. Weaver*), т.е. тех-

нических, физических, химических, не относящихся к живой природе (СТТ-*complexity*) [16-22].

Одновременно, для СТТ-*complexity*, гомеостатических систем вводится новый (биологический) принцип неопределенности, который имеет некоторую аналогию с квантово-механическим принципом неопределенности Гейзенберга. Эта аналогия проявляется в том, что для любой координаты x_i всего $x(t)$ можно всегда образовать трёхмерное фазовое пространство такой любой координаты x_i всего вектора $x_i(t) = (x_{i1}, x_{i2}, x_{i3})^T$, где $x_{i2}(t) = dx_{i1}/dt$, $x_{i3}(t) = dx_{i2}/dt$, т.е. $x_{i2}(t)$ – это скорость изменения x_{i1} а x_{i3} – ускорение. В целом, любое m -мерное пространство для $x(t)$ имеет 3 m измерений и в каждом таком трёхмерном подпространстве (для каждого x_i) мы будем наблюдать хаотическую динамику вектора x_i – любой i -й координаты $x(t)$, в пределах своих КА, при гомеостазе СТТ – *complexity* [5-9,12,14,16,24,31].

Используя физический подход, приходим к принципу относительности движения $x(t)$ в ФПС, который весьма специфичен для сложных биосистем – *complexity*. Его смысл заключается в условности (или относительности) понятия движения, т.е. то, что в традиционной науке характеризуется как движение (при этом мы имеем скорость изменения всех координат x_i вектора $x(t)$ в виде $dx/dt \neq 0$), в рамках теории хаоса-самоорганизации может быть представлено как покой, гомеостаз. Это происходит, если не изменяются параметры квазиаттрактора, внутри которого мы имеем непрерывное и хаотическое движение $x(t)$. Гомеостаз для СТТ означает неизменность параметров квазиаттрактора, его объема V_G и координат центра КА – x_{ic} . При этом значения x_i непрерывно изменяются ($dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$), т.е. мы имеем движение $x_i(t)$ в ФПС с позиций и детерминистского подхода ($dx/dt \neq 0$), и с позиций стохастичности ($f(x)$ непрерывно изменяется). Это мы обозначаем неопределенностью 2-го типа в теории хаоса-самоорганизации, она характерна для всех гомеостатических систем – СТТ [18,20-22,25-29].

Выводы:

1. Для функциональных систем организма характерна гипотеза «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна и эффект Еськова-Зинченко, при котором всё непрерывно изменяется (хаотично), нет статистической устойчивости выборок. При этом хаос таких биосистем (*complexity*) отличен от детерминированного хаоса, о котором писали *I.R. Prigogine*, *J.A. Wheeler* и *M. Gell-Mann*. Статистические характеристики и параметры (статистические

функции распределения $f(x)$, СПС, автокорреляционных функций $A(t)$ и др.) для получаемых выборок x_i вектора состояния $x(t)$ любой гомеостатической системы не сохраняются – они хаотически изменяются.

2. Для гомеостатических систем вводится понятие КА, внутри которого непрерывно $dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$, $f(x)$ хаотически изменяются, но параметры квазиаттрактора сохраняются – это и есть гомеостаз СТТ. В таком хаосе автокорреляционные функции $A(t)$ для $x(t)$ не стремятся к нулю, нет свойства перемешивания, нет устой-

чиво положительных констант Ляпунова, это другой хаос биосистем – *complexity*.

3. Эволюцию гомеостатических систем можно применять в описании законов перехода от саногенеза (нормогенеза) к патогенезу и обратно. Традиционный физико-математический подход не всегда обеспечивает объективную регистрацию динамики развития заболеваний (особенно в восстановительной медицине) и обратный переход – выздоровление больного из-за особых неопределенностей СТТ – гомеостатических систем.

CHAOS OF HOMEOSTASIS PARAMETERS OF FUNCTIONAL SYSTEMS OF THE HUMAN BODY

V.F. PYATIN*, V.V. ESKOV**, N.SH. ALIEV**, L.A. VOROBYEVA**

*Samara State Medical University of the Health Ministry, Gagarina Street, 18, Samara, 443079, Russia

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

Abstract. The authors present a new interpretation of homeostasis and homeostatic systems, which are different from stochastic systems. Homeostatic systems are characterized by a continuous and chaotic changing of the distribution functions $f(x)$ for their samples at equal measurement time intervals Δt_j . The components x_i of the entire system state vector $x=x(t)$ for these samples change continuously (and chaotically). Their spectral densities of signals and autocorrelations $A(t)$, which do not tend to zero with increasing time t , also change chaotically in unchanged homeostasis. For them, there is no mixing property, and the initial parameters of the vector $x(t)$ in the form $x(t_0)$ cannot be repeated arbitrarily. A comparison of the states of such systems is performed within the framework of the new theory of chaos and self-organization by parameters of quasi-attractors, inside which the system state vector $x(t)$ moves continuously and chaotically. The authors introduce the concept of homeostasis of such special systems that do not refer to deterministic chaos. The hypothesis of I.R. Prigogine and M. Gell-Mann on the possibility of using the Lorentz dynamic chaos was not confirmed for homeostatic systems. Statistical instability was proven to be characteristic not only of the homeostasis x_i parameter samples themselves, but also of their spectral signal densities and autocorrelation functions $A(t)$. The chaos of homeostatic systems is a special kind of chaos, which is not observed in physical or technical systems.

Keywords: homeostatic systems, entropy, the quasi-attractors, Eskov-Zinchenko effect.

Introduction. 69 years ago, W. Weaver proposed classifying all systems of nature (see *Science and Complexity*) using three concepts: simple systems, disorganized complexity and organized complexity, or *third type systems* (TTS). Later, *thermodynamics of non-equilibrium systems* (TNS) was developed, which was created by I.R. Prigogine [31] for the description of biosystems at the molecular level (genetics and molecular biology). However, really complex biosystems – TTSs – do not belong to such systems [16-26]. They are difficult to describe within the framework of functional analysis and statistics [2,5-14,16,24]. This was first noticed by the outstanding physiologist N.A. Bernstein almost 70 years ago [2] in the course of studying the physiology of movements.

Over this long period (the last 60 years), no works have appeared that would describe complex biosystems (*complexity*, emergent systems) in the

terms of TNS, for example, at the level of *functional systems* of the *human body* (FS), which were introduced and described back in the 1930s by P.K. Anokhin [1]. At the same time, the issue of the effect of “repetition without repetition” discovered by N.A. Bernstein in biomechanics in 1947 [2] remains open as well. This effect also refers to the concept of homeostasis (human neuromuscular system) and this homeostasis is very difficult (as we have now proved) to describe using the statistical *distribution functions* $f(x)$, their *spectral densities of signals* (SDS) and *autocorrelation functions* $A(t)$ [8,9,12,14,16-19,21,24].

The dynamics of the behavior of macrosystems in the form of various biological regulators, which, from the biological point of view, are considered homeostatic, i.e. unchanged, do not correspond to stochastics. Homeostatic systems that are supposed to be in stationary states cannot be

objects of stochastic approach [3,11,15-22,24,26].

The limitations of statistics in the estimation of homeostasis. The knowledge of emergent systems, of *complexity* – third type systems, as a real global problem of physiology of FSs, is based on two specific features: *firstly*, there is no strict definition of homeostasis of living systems; *secondly*, physiology remains within the framework of stochastics. In this paper we give a very brief definition of homeostatic systems: homeostatic systems demonstrate continuous chaos of their state vector $x(t)$ within the limits of some quasi-attractors [18-22,25,26]. Homeostatic systems differ from physical, chemical, technical systems due to the continuous chaos $x(t)$. Homeostasis and homeostatic systems cannot be represented by a single distribution function $f(x)$, one SDS, one $A(t)$, or as a functional equation. The combination of $f(x)$, SDS, and $A(t)$ does not characterize FSs as homeostatic systems either; stochastics produces little effect in the study of FSs [5-9,12,14,27-30].

P.K. Anokhin, while studying the functioning of living (homeostatic) systems, created the theory of *functional systems* of the human organism (FS) [1]. He formulated this FS theory in the 1930s, and it became an integral part of the *general systems theory* (GST). Nowadays, the FS theory is one of the sections of the general theory of homeostasis, but the global uncertainty and instability of the dynamics of parameters of any FS remains an insufficiently studied field of physiology. It is noteworthy that the uncertainty of the final state of the vector $x(t_k)$, which describes any FS parameters [16-19,21,24], was replaced by P.K. Anokhin with a more general concept: usefulness for the organism [1]. For a FS, we always have the uniqueness of the initial state of the FS in the form $x(t_0)$ and the final state in the form of distribution function $f(x)$, which constitutes the basis of a new theory of the human body homeostasis.

Homeostasis provides the stability of the body, but the concept of such stability itself was not expressed mathematically either by Bernstein or Anokhin. This term (the stability of complex biological systems – *complexity*) has not been properly defined even now, as it is related to the very concept of homeostasis (in a sense, they are synonyms), and the physical concept of stability in relation to a TTS – *complexity* is simply not appropriate [16-19,21,24]. TTSs, living homeostatic systems, have no deterministic or stochastic stability, which N.A. Bernstein tried to express in his effect of “repetition without repetition” [2], and P.K. Anokhin – in the form of usefulness for the organism [1].

It is well known that formalization requires clarification and identification of special properties that must be formalized and for which it is necessary to establish certain laws and models. Now, if we abandon the statistical approach in describing FSs as characteristic TTSs, the problem immediately arises of creating a new apparatus for describing and modeling the special chaos of TTSs, their continuous and chaotic changes in the parameters x_i of any FS state vector in the form $x(t)$. At the same time, modern medicine is moving to new methods of the *theory of chaos-self-organization* (TCS), in which there is no statistical stability for consecutive samples $x_i(t)$ [16-22,24-26].

Experimental evidence of the chaos of TTSs – FSs. Even now, there is no rigorous notion of similarity (criterion of state uniformity) of FSs (TTS – *complexity*) in the state of homeostasis, there are no exact criteria of this similarity. There is also no quantitative description of N.A. Bernstein’s effect of “repetition without repetition”, which is directly related to homeostasis of the human *cardiorespiratory system* (CRS) and *neuromuscular system* (NMS), as base FSs.

At present, speaking about the concept of *homeostasis* (and, therefore, about the optimal state of the organism due to the work of FSs as understood by P.K. Anokhin), we imply relative constancy of the organism’s internal environment and its own functions. The very concept of the relativity of constancy has not been formalized by anyone and is not considered at all. Now, within the framework of TCS, we have proved that all components x_i of the entire $x(t)$ for a TTS change continuously ($dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$), and the distribution functions $f(x_i)$ for samples x_i at any intervals of measurement time Δt_i also change continuously (there is no stochastic stability!). In fact, for consecutive samples x_i at equal intervals Δt_i , we cannot obtain identical distribution functions ($f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$). Two neighboring samples x_i cannot be attributed to one population if the biosystem (TTS – *complexity*) is in homeostasis (supposedly unchanged physiological state). At the same time, as it turned out, both the *spectral densities of the signals* (SDS) and the *autocorrelation functions* $A(t)$ of the vector $x(t)$ also change chaotically, their distribution functions $f(x)$ vary continuously (chaotically).

In the framework of the new approach (TCS), it becomes possible to quantify homeostasis and, as a result, to overcome the real uncertainties in TTS, which cannot be evaded within the framework of the theory of *complexity* or deterministic chaos. We’re going to explain what is meant using specific examples, but the same is typical of any homeostatic TTS – *complexity*, of chaotic biosystems (living

systems) as well as of a number of systems of inanimate nature (meteorological parameters).

Currently, we have registered samples of CRS and NMS parameters in more than 20 thousand testees (over 1 million samples), which uniformly prove: for homeostatic TTs, when their x_i measurements are repeated at time intervals $\Delta t_1=\Delta t_2=\dots=\Delta t_n$, we cannot retain their distribution functions $f(x)$. Usually we get $f_1(x_i) \neq f_2(x_i) \neq f_3(x_i) \neq \dots$, i.e. samples x_i for homeostatic systems will almost always be different for each Δt_j ($j=1, 2, \dots, n$), but the homeostasis will not change. For example, for tremor we have 5-7% of coincidences, for tapping – 15-18%, for RR-intervals – within the range of 15-25%, for *electromyograms* (EMGs) and *electroencephalograms* (EEGs) – 5-10%, etc. In this case, we are speaking about pairwise comparisons of all samples (rather than two consecutive ones). For example, in Table we present matrices of pairwise comparisons of samples of tremorograms of 15 test repetitions, where the number of matches (pairs) of samples $k_i=4$ (testee – GDV).

Table

The matrix of pairwise comparison of samples of 15 tremorograms obtained for one testee (GDV) in a series of tests ($k_i=4$), using the Wilcoxon test (for nonparametric distribution)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	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	0.38	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	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.01	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	0.38	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	0.47	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	0.02	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		0.06	0.02	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	0.06		0.26	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	0.02	0.26		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	

For the *spectral densities of the signals* (SDSs) of the same testee, we have the number k of matches of SDS samples $k_2=20$. For this same testee GDV, we have $k_3=32$ for autocorrelations $A(t)$. Usually, $k_1 \approx 5$, $k_2 \approx 20$, $k_3 \approx 30$, which characterizes the chaos of the tremor, its SDS and $A(t)$, i.e. the number of matches is small. In Table, the results for 15 consecutive samples obtained from the same testee are not much different as compared to tremorograms for 15 different testees. The number of “coincidences” of sample pairs for different testees and for a series of

tests for one testee is usually the same in such tables. It is a very small value (out of 105 different pairs), which serves as a numerical illustration of the hypothesis of N.A. Bernstein’s “repetition without repetition”, the Eskov-Zinchenko effect, and the entire homeostasis of the human neuromuscular system. This is typical of any homeostasis of the human body (cardiorespiratory system, brain and muscle biopotentials, etc.), but the number k depends on the physiological state of the testees, and it is excellent for tapping (usually, $k \approx 20\%$) and for tremor ($k \approx 5\%$).

A new understanding of homeostasis means only one thing: until now, biology and medicine have lived in a world of illusions, where, in the framework of statistics and probability theory, they tried to study the homeostasis of the human organism (any sample will be single and random, chaotic). We have shown that the homeostasis of norm differs from the homeostasis of pathology (when compared), but within the limits of only one norm or one pathology it is very difficult to capture statistical sameness (similarity) by using different samples and statistical methods. For example, as for statistical distribution functions ($f(x)$), their SDS and $A(t)$, in the case of consecutively obtained samples x_i for one subject, all these characteristics (and parameters) change continuously and chaotically. The share of stochastics is extremely small [5-9,12,14,16,17,19,21,24].

We cannot get $f(x)$ repetitions 3-4 times (in a row), that is a very rare thing, we cannot observe the same $f(x)$ for different intervals of the recording time Δt_j ($j=1,2,\dots,n$). At the same time, autocorrelations $A(t)$ change continuously and chaotically; the spectral densities of signals also change continuously for tremorograms, tappinggrams, electromyograms, electroencephalograms, RR-intervals of one testee (in one unchanged homeostasis) [18-22,25,26].

Up to the present time, researchers have not paid any attention to this chaotic dynamics of $f(x)$ of homeostatic systems. The methods of determinism and stochastics in biology and medicine were good enough for them, and the observed absence of coincidences of samples x_i was interpreted in different ways: either they explained it in the terms of measurement error, or simply took any (random) value x_i as the basis for their description of the system. Throughout the history of the development of science, only N.A. Bernstein tried to express this idea, but no one took him seriously after his criticism of Pavlov’s reflex theory. For almost 70 years, his “repetition without repetition” remained in oblivion [2,16-19,21,24].

It is exactly this approach that is common in medicine nowadays, when the pulse rate is estimated by a single (one-time) measurement, and the resulting x_i is taken as the mean value $\langle x_i \rangle$. Meanwhile, we have shown that for each measurement interval $\Delta t_j = (j=1, 2, \dots, n)$, we will have different samples and different $\langle x_{ij} \rangle$. These means (or modes) will not coincide, the distribution functions $f(x_i)$ vary randomly, but this is ignored now in natural science. Moreover, while studying CRS, we have come across another Eskov-Filatova paradox [14,32]. It consists in the fact that the number k_i of coinciding samples of *RR-interval* (RRI) obtained for one testee (in a single and unchanged homeostasis) may be less than the number k_i of pairs in the 15x15 matrix of comparison of 15 different testees by their RRI samples [10]. It turns out that 15 different people (their RRI samples) are more similar to each other (they have a greater degree of stochastics, $k_{15} > k_i$) than one and the same person in the mode of multiple repetitions. One person is less statically stable than 15 different testees, because his $k_i > k_{15}$ for different people. How, then, can we compare different testees, and what about their individual differences, if different people are more similar (according to RRI) among themselves than each person individually in the regime of unchanged homeostasis?

Quantum objects and homeostatics. For homeostatic systems, the traditional sense of static state in the form $dx/dt=0$, or the invariance of the characteristics and parameters of the distribution functions $f(x)$, is lost. In the latter case, we would have to obtain consecutive samples (and their distribution functions), which could be attributed to one population. As for TTS-complexity, i.e. for homeostatic systems, we cannot speak of their invariance in the intervals Δt_j and Δt_{j+1} , because different samples will be obtained for $x_i(t)$ as a result of consecutive measurement of parameters of such emergent systems. Therefore, in TCS, other criteria are introduced for invariance of TTS states and other criteria for changing their $x(t)$ in the FSS, in the form of requirements for the evolution of quasi-attractors in the FSS. Homeostasis and evolution in TCS acquire a completely different meaning than simple motion in mechanics (as a change in $x(t)$) and stationary state in traditional science, which we observed (and measured) for centuries for conventional systems (first type and second type systems, according to W. Weaver), i.e. technical, physical, chemical systems, not referring to living nature (TTS-complexity) [16-22].

Simultaneously, for the TTS-complexity, for the homeostatic system, a new (biological) uncer-

tainty principle is introduced, which is somewhat analogous to the quantum-mechanical Heisenberg's uncertainty principle. This analogy is manifested in the fact that for any coordinate x_i of the entire $x(t)$ it is always possible to form a three-dimensional phase space of any such coordinate x_i of the entire vector $x_i(t)=(x_{i1}, x_{i2}, x_{i3})^T$, where $x_{i2}(t)=dx_{i1}/dt$, $x_{i3}(t)=dx_{i2}/dt$, i.e. $x_{i2}(t)$ is the change rate of x_{i1} , and x_{i3} is the acceleration. In general, any m -dimensional space for $x(t)$ has 3 m dimensions, and in each such three-dimensional subspace (for each x_i) we will observe chaotic dynamics of the vector x_i – of any i -th coordinate of $x(t)$, within its QA, with homeostasis of the TTS-complexity [5-9,12,14,16,24,32].

Using the physical approach, we come to the principle of relativity of motion of $x(t)$ in FSS, which is very specific for complex biosystems – complexities. Its meaning lies in the conventionality (or relativity) of the concept of motion, i.e. what is characterized as motion in traditional science (in this case we have the rate of change of all coordinates x_i of the vector $x(t)$ in the form $dx/dt \neq 0$) can be represented as rest state, homeostasis, within the framework of the theory of chaos-self-organization. This happens if the parameters of the quasi-attractor within which we have continuous and chaotic motion $x(t)$ do not change. For a TTS, homeostasis means the invariance of the parameters of the quasi-attractor, of its volume V_G , and the center coordinates of the QA – x_{ic} . In this case, the values of x_i change continuously ($dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$), i.e. we have motion $x_i(t)$ in the FSS from the positions of both deterministic approach ($dx/dt \neq 0$) and stochastics ($f(x)$ is continuously changing). In the theory of chaos-self-organization, we refer to this as uncertainty of the second type; it is characteristic of all homeostatic systems – TTSs [18,20-22,25-29].

Conclusions:

1. Functional systems of the organism are characterized by N.A. Bernstein's hypothesis of "repetition without repetition" and the Eskov-Zinchenko effect, in which everything changes continuously (chaotically), and there is no statistical stability of samples. Moreover, the chaos of such biosystems (complexity) is different from the deterministic chaos described by I.R. Prigogine, J.A. Wheeler and M. Gell-Mann. The statistical characteristics and parameters (statistical distribution functions $f(x)$, SDSs, autocorrelation functions $A(t)$, etc.) for the obtained samples x_i of the state vector $x(t)$ of any homeostatic system are not preserved – they change chaotically.

2. For homeostatic systems, the concept of QA is introduced, inside which $dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$, $f(x)$ change continuously, but the parameters of the quasi-attractor are preserved – this is what is meant by homeostasis of a TTS. In such chaos, *autocorrelation functions* $A(t)$ for $x(t)$ do not tend to zero, there is no mixing property, there are no stable positive Lyapunov exponents, this is another kind of chaos of biosystems – *complexity*.

3. The evolution of homeostatic systems can be used in describing the laws of transition from sanogenesis (normogenesis) to pathogenesis, and vice versa. The traditional physicomathematical approach does not always provide objective recording of the dynamics of the development of diseases (especially in restorative medicine) and the reverse transition – recovery of the patient due to the specific uncertainties of TTSs – homeostatic systems.

Литература

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М., Медицина, 1998. 285 с.

2. 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.

3. Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Системный анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 208–210.

4. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 254 с.

5. Брагинский М.Я., Вечканов И.Н., Глушук А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Меркулова Н.Н., Мишина Е.А., Пашнин А.С., Полухин В.В., Степанова Д.И., Филатова О.Е., Филатов М.А., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Шипилова Т.Н., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VIII. Общая теория систем в клинической кибернетике / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с.

6. 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.

7. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 3–17.

8. Еськов В.М., Томчук А.Г., Широков В.А., Ураева Я.И. Стохастический и хаотический анализ вертеброврологических показателей и визуальной

References

1. Anokhin PK. Kibernetika funk-tsional'nykh sistem [Cybernetics of functional systems]. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.

2. 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.

3. Ausheva FI, Dobrynina IYu, Mishina EA, Polukhin VV, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz sutochnoy dinamiki pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh pri arterial'noy gipertenzii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):208-10. Russian.

4. Bernshteyn NA. O postroenii dvizheniy [About construction of movements]. Moscow: Medgiz; 1947. Russian.

5. Braginskiy MYa, Vechkanov IN, Glushchuk AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Merkulova NN, Mishina EA, Pashnin AS, Polukhin VV, Stepanova DI, Filatova OE, Filatov MA, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Khisamova AV, Shipilova TN, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' VIII. Obshchaya teoriya sistem v klinicheskoy kibernetike [System analysis, management and processing of information in biology and medicine. Part VIII. General theory of systems in clinical cybernetics]. Pod red. V.M. Es'kova, A.A. Khadartseva. Samara: ООО «Ofort»; 2009. Russian.

6. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisani 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.

7. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigm i obosnovanie tret'ey paradigm v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

8. Es'kov VM, Tomchuk AG, Shirokov VA, Uraeva YaI. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebronevrologicheskikh pokazateley i vizual'noy analogovoy

аналоговой шкалы боли в комплексном лечении хронических мышечно-скелетных болей // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 8–12.

9. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикина О.И. Нейроэмуляторы при идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. № 5. С. 57–64.

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

12. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работников нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, №7. С. 46–51.

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

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

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.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 6. P. 961–966.

18. 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;62(6):961-6.

shkaly boli v kompleksnom lechenii khronicheskikh myshechno-skeletnykh boley [Stochastic and chaotic analysis of vertebroneurological indicators and visual analogue pain scale in the complex treatment of chronic musculoskeletal pain]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(3):8-12. Russian.

9. Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neyroemulyatory pri identifikatsii pa-rametrov poryadka v ekologii cheloveka [Neuroemulsifiers for identification of order parameters in human ecology]. Ekologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

10. 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.

11. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

12. Filatova OE, Maystrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na dinamiku serdechno-sosudistykh sistem rabotnits neftegazovogo kompleksa [The influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of workers in the oil and gas industry]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

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

14. 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.

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

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

17. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6.

18. 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;62(6):961-6.

chanics. 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.

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., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820.

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. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.

24. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 3. P. 224–232.

25. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Филатова Д.Ю. Сравнительная характеристика возрастных изменений сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 3. С. 15–20.

26. Mezentseva L.V. Computer modeling of ventricular fibrillation // Biophysics. 2012. Vol. 5, № 2. P. 247–252.

27. Mezentseva L.V. Mathematical modeling of atrial fibrillation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. Vol. 153, № 5. P. 800–804.

28. Mezentseva L.V., Pertsov S.S. Computer modeling – based analysis of the persistence of different modes of heart – rate dynamics // Biophysics. 2015. Vol. 60, № 5. P. 823–826.

29. Mezentseva L.V., Pertsov S.S., Kopilov F.Yu., Lastovetsky A.G. Mathematical analysis of the stability of heart – rate dynamics in postinfarction patients // Biophysics. 2017. Vol. 62, № 3. P. 499–502.

30. Prigogine I. The Die Is Not Cast // Futures. Bulletin of the World Futures Studies Federation. 2000. Vol. 25, № 4. P. 17–19.

31. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164, No 2. P. 115–117.

ics. 2017;21(1):14–23. Russian.

19. 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 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.

21. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809–20.

22. 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.

23. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611–6.

24. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(3):224–32.

25. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Filatova DYU. Sravnitel'naya kharakteristika vozrastnykh izmeneniy serdechno- sosudistoy sistemy naseleniya Severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):15–20. Russian.

26. Mezentseva LV. Computer modeling of ventricular fibrillation. Biophysics. 2012;5(2):247–52.

27. Mezentseva LV. Mathematical modeling of atrial fibrillation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;153(5):800–4.

28. Mezentseva LV, Pertsov SS. Computer modeling – based analysis of the persistence of different modes of heart – rate dynamics. Biophysics. 2015;60(5):823–6.

29. Mezentseva LV, Pertsov SS, Kopilov FYu, Lastovetsky AG. Mathematical analysis of the stability of heart – rate dynamics in postinfarction patients. Biophysics. 2017;62(3):499–502.

30. Prigogine I. The Die Is Not Cast. Futures. Bulletin of the World Futures Studies Federation. 2000;25(4):17–9.

31. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115–7.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХАОТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИШЛОГО ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ**

И.В. МИРОШНИЧЕНКО*, С.В. ПРОХОРОВ**, К.А. ЭЛЬМАН***, М.А. СРЫБНИК***

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»,
ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия

**Самарский государственный аэрокосмический университет им. акад. С.П. Королева (НИУ),
Московское шоссе, 34, Самара, 443086, Россия

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

Аннотация. В рамках подтверждения эффекта Еськова-Зинченко из области биомеханики изучается статистическая неустойчивость параметров сердечно-сосудистой системы молодежного населения ХМАО-Югры – Севера РФ. В работе представлены различия параметров квазиаттракторов в шестимерном фазовом пространстве состояний интегральных показателей сердечно-сосудистой системы функциональной системы у пришлого детско-юношеского населения (учащиеся СОШ № 4 города Сургута). Также представлено сравнение параметров квазиаттракторов кардиоинтервалов для этих же учащихся, разделённых по половым признакам, а также по возрастным группам. Установлено, что средняя возрастная группа девушек и юношей более уязвима к адаптационным условиям проживания на Севере РФ. Эта группа показывает наиболее отличительные значения параметров квазиаттракторов в многомерном фазовом пространстве состояний, что может проявляться в уменьшении устойчивости функциональных систем организма человека на Севере не только в молодом, но и может усиливаться в более зрелом возрасте. В целом состояние сердечно-сосудистой системы школьников Севера РФ характеризуется как дезадаптивное. Это представляется в особом колебательном характере изменения параметров квазиаттракторов с возрастом. В шестимерном фазовом пространстве состояний интегральных параметры квазиаттракторов демонстрируют большую неустойчивость, чем в двумерном фазовом пространстве (параметры кардиоинтервалов демонстрируют снижение площади квазиаттракторов).

Ключевые слова: детско-юношеского население, кардиоинтервал, квазиаттрактор, сердечно-сосудистая система, эффект Еськова-Зинченко.

Введение. Организм жителей Севера РФ функционируют в условиях воздействия ряда довольно суровых климатических факторов. Последние оказывают влияние на состояние показателей здоровья населения в силу того, что часть резервов как отдельных органов, так и функциональных систем организма (ФСО) задействованы в процессах адаптации к этим сложным условиям и направлена на формирование приспособительных реакций гомеостаза. При воздействии экстремальных факторов приспособляемость организма (порой путем сложных перестроек) достигается за счет определенных изменений, называемых «биосоциальной платой» [1,5,20–24]. Длительное существование в таких условиях приводит к более частому возникновению предпатологических и патологических сдвигов, особенно в тех системах и органах, в которых наиболее полно задействованы резервы и выражены адаптивные перестройки.

Известно, что северяне отличаются меньшими адаптационными способностями органов дыхания и кровообращения, сниженным уровнем

физического здоровья, ускоренными возрастными изменениями ряда показателей ФСО. В условиях Севера РФ человек вынужден адаптироваться к холоду и резким перепадам суточных температур не только зимой, но и весной, осенью (порой более 9 месяцев в году). Негативное влияние низких температур на приезжий контингент сопряжено с развитием в лёгких морфологических изменений, свидетельствующих о формировании специфического структурного преморбидного состояния [20–24].

Для анализа эффективности применяемых лечебных воздействий особую значимость приобретают методы мониторинга ФСО и, в частности, неинвазивные методы вариационной пульсометрии. Ценность материалов, полученных при помощи методов математического системного анализа *вариабельности сердечного ритма* (ВСР), подкрепляется использованием для анализа исследуемых массивов данных оригинальных авторских методов, базирующихся на *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС), основанных на исследовании параметров *квазиаттракторов* (КА) динамики поведения *вектора состояния*

организма человека (ВСОЧ) в фазовом пространстве состояний (ФПС) и идентификации расстояний между центрами хаотических КА, а именно ВСОЧ, характеризующих количественную меру эффективности лечебного воздействия управляющих физиотерапевтических воздействий [1-9,13-19,25].

Цель исследования – выявить различия параметров КА в 6-ти мерном фазовом пространстве интегральных и временных показателей *сердечно-сосудистой* (ССС) и *вегетативной нервной системы* (ВНС) у пришкольного детского населения, учащихся *средней общеобразовательной школы* (СОШ) № 4 города Сургута.

Объекты и методы исследования. В настоящей работе приводятся результаты исследования показателей *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) у учащихся СОШ № 4 города Сургута, которые являются пришкольным населением и проживают в условиях Севера РФ на протяжении более пяти лет. За осенний период было обследовано 150 учащихся, в дальнейшем группы обследуемых были поделены по половому признаку девочки (девушки) и мальчики (юноши), а также по возрасту на следующие подгруппы по 25 человек в каждой: 7-10 лет – младшее звено; 11-14 лет – среднее звено; 15-17 лет – старшее звено.

Для анализа использовались различные параметры ВСР. Координаты x_i состояли из: x_1 – *SIM* – показатель активности симпатического отдела ВНС, у.е.; x_2 – *PAR* – показатель активности парасимпатического отдела, у.е.; x_3 – *SDNN* – стандартное отклонение измеряемых КИ, мс; x_4 – *INB* – индекс напряжения (по Р.М. Баевскому); x_5 – *SSS* – число ударов сердца в минуту; x_6 – *SpO₂* – уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина) [26].

Обследование школьников осуществлялось неинвазивным методом с помощью пульсоксиметра «ЭЛОКС-01 М», разработанный и изготовленный ЗАО ИМЦ «Новые Приборы», г. Самара. Мониторинг учащихся происходил в одинаковых условиях в течение 5 минут в положении сидя в относительно комфортных условиях.

Исследование параметров движения вектора состояния организма (ВСО) пациентов $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в ФПС производилось методами ТХС, в рамках которой идентифицировались параметры КА с использованием авторского программного продукта «Программа идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m -мерном фазовом пространстве» [10-19].

Методы основаны на идентификации объёма

КА в ФПС первоначально для одного кластера и далее для другого [17-21]. Затем осуществляется поэтапно (поочередно) исключение из расчёта отдельных компонентов вектора состояния ФСО с одновременным анализом параметров КА и сравнением существенных или несущественных изменений в параметрах КА после такого исключения. Алгоритм такой процедуры основывается на нескольких блоках расчетов.

Особое место в ряду этих методов занимает новый способ идентификации матриц z межаттракторных расстояний. Способ реализуется для групповых сравнений, когда имеются несколько кластеров данных (каждый кластер для каждой группы обследуемых, или для каждого типа воздействий на группы обследуемых) и эти кластеры описываются своим ВСОЧ, входящего в обследуемую k -ю группу в виде $x^k=(x_1^k, x_2^k, \dots, x_m^k)$, где $i=1, 2, \dots, m$ – номер диагностического признака (параметра организма обследуемого), а k – номер кластера (номер группы испытуемых или номер конкретного воздействия, т.е. $k=1, 2, \dots, p$). При этом для каждого вектора x^k в одном и том же ФПС размерностью m имеются одинаковые наборы компонент (диагностических признаков), x_i^k , которые в свою очередь имеют наборы (общим числом n , где n – число пациентов в группе, а j – номер пациента в группе, $j=1, 2, \dots, n$) конкретных множеств значений самих диагностических признаков по каждой из координат x_i^k , которые описывают состояние каждого (f -го) пациента (из кластера k) в виде точек на соответствующих i -х осях в m -мерном ФПС.

Таким образом, каждая группа обследуемых на i -ой оси x_i имеет свою совокупность точек, из которой выделяются крайне левые координаты ($x_{i \min}^k$) и крайне правые координаты ($x_{i \max}^k$). Разность этих величин ($x_{i \min}^k - x_{i \max}^k = D_i^k$) образует отрезок в ФПС, а совокупность для k -ой группы обследуемых всех отрезков (граней) в m -мерном фазовом пространстве образует m -мерный параллелепипед, который представляет в ФПС определённый КА, внутри которого движется ВСОЧ (всех обследуемых, составляющих определённую группу) [27].

Результаты и их обсуждение. Ценность материалов, полученных при помощи методов биоинформационного анализа ВРС, подкрепляется использованием для анализа исследуемых массивов данных – оригинальных авторских методов, базирующихся на ТХС, основанных на исследовании параметров КА динамики поведения ВСОЧ в ФПС и идентификации расстояний Z_{ij} между центрами хаотических КА – ВСОЧ, характеризующих количественную меру эффек-

тивности воздействия управляющих ФСО адаптации к условиям проживания на Севере РФ.

Известно, что изменения показателей ритма сердца при стрессе наступает раньше, чем появляются выраженные гормональные и биохимические сдвиги, так как реакция нервной системы обычно опережает действие гуморальных факторов. Это даёт основание предполагать использование таких показателей для идентификации характера протекания различных хронических патологий.

Учитывая, что в методическом плане наиболее обоснованными и изученными на сегодняшний день являются показатели и методика исследования ВРС, предложенные в 1996 году группой экспертов Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологов и Европейского общества кардиологов, основное внимание уделяется методам математического анализа показателей ВРС в соответствии с принятым стандартом [13].

Таблица

Результаты сравнения параметров ВРС девочек и мальчиков ($n=25$) с помощью критерия Краскела-Уоллиса (при критическом уровне значимости принятым $p<0,05$)

	1д1м	1д2м	1д3м	2д1м	2д2м	2д3м	3д1м	3д2м	3д3м
SIM	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
PAR	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
SDNN	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
INB	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
SPO2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
pNN50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
TINN	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
SSS	1,00	0,00	0,02	0,31	1,00	1,00	0,15	1,00	1,00
VLF	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
LF	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HF	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
total	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
LF(p)	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,60	1,00	0,64
HF(p)	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,60	1,00	0,64
LF/HF	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,89	1,00	0,61

Необходимо отметить, что система кровообращения может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма, а ВРС хорошо отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы гипотиз-надпочечники и реакцией симпатoadrenalовой системы [27,28].

По результатам статистического анализа показателей ВРС детско-юношеского населения ХМАО-Югры (табл.) достоверно значимых изменений в показателях спектрального анализа

не выявлено ($p<0,05$), за исключением групп по показателям SSS: 1-я группа девочек и 2-я группа мальчиков, а также 1-я группа девочек и 3-я группа юношей. Также различия наблюдаются по показателям $LF(p)$: 1-я группа девочек и 3-я группа юношей, 2-я группа девушек и 3-я группа юношей; $HF(p)$ и LF/HF аналогично.

Если рассматривать результаты сравнения только представительниц женского пола параметров ВРС трёх возрастных групп, то различия будут по параметрам SSS: 1-я и 2-я группа, а также 1-я и 3-я группа $p=0,00$. По показателям $LF(p)$, $HF(p)$ и LF/HF соответственно различия будут между 1-й и 3-й группой $p=0,02$.

У представителей мужского пола критический уровень значимости $p<0,05$ будет наблюдаться по параметрам SSS между 1-й и 2-й группой $p=0,01$, а также 1-й и 3-й группами $p=0,03$. Помимо параметров $LF(p)$, $HF(p)$ и LF/HF и различий во всех между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группой, различие предоставляет параметр LF между 1-й и 3-й группой $p=0,05$.

Данные расчёта кардиоинтервалов (КИ) группы пришлого детско-юношеского населения – x_1 и скорости изменения этих КИ, т.е. $x_2=dx_1/dt$, позволяют построить КА для КИ всех 150 человек (группа обследуемых), а их общий квазиаттрактор KA_1 поглотит все КИ испытуемых этой возрастной группы. Установлено, что для пришлого детско-юношеского населения девочки младшей группы 7-10 лет этот общий KA_1 имеет площадь $S_1=0,079 \times 10^6$ у.е., а для мальчиков $S_1=0,105 \times 10^6$ у.е., следовательно и объём KA_1 в трёхмерном ФПС вектора $x^3=(x_1, x_2, x_3)^T$, где $x_3=dx_2/dt$ представляет ускорение изменения КИ – $x_1(t)_1$, тоже будет вполне определённым V_G и отличным от объёмов КА других возрастных групп, а именно средней 11-14 лет и старшей 15-17 лет.

Такие двумерные векторы x^2 и трёхмерные векторы x^3 описывают реальный гомеостаз по одному параметру кардио-респираторной системы (КРС) – по значениям КИ, но это уже объективная характеристика. В этом KA_1 мы имеем хаотическое движение x_1 , x_2 или даже x_3 (для вектора x^3), их $f(x)$, СПС и $A(t)$. Этот параметр (S или V_G) реально характеризует состояние гомеостаза КРС пришлого детско-юношеского населения младшей группы.

Следующая возрастная группа (средний возраст 11-14 лет) будет демонстрировать другое значение KA_2 и по площади S и по объёму V_G . Например, для девочек среднего возраста 11-14 лет мы имеем $S_2=0,076 \times 10^6$ у.е. в фазовом пространстве состояний, что значительно меньше S_1 для младшей группы девочек, в отли-

чие от $S_2=0,101 \times 10^6$ у.е. в фазовом пространстве состояний мальчиков средней группы (рис. 1).

Таким образом, мы можем теперь сравнивать состояние гомеостаза разных возрастных групп, обследуемых с помощью расчёта параметров квазиаттракторов KA_1 , KA_2 и KA_3 .

На рис. 1 представлена статистическая обработка данных по расчётам КА КИ всех трёх возрастных групп пришлого детско-юношеского населения, разделённых не только по возрасту, но и по полу (девочки и мальчики). Такой подход используется в статистике и ТХС. Данные показывают возможность понять в рамках старых (статистических) категорий как изменяются реальные параметры гомеостаза КРС у пришлого детского-юношеского населения трёх возрастных групп [9-19,24].

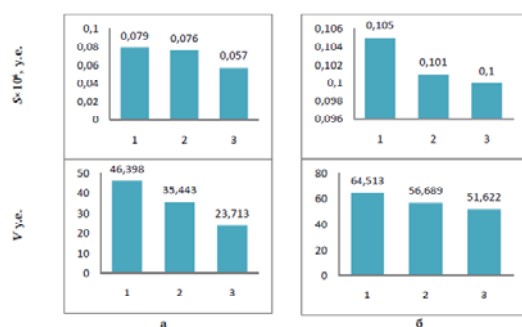


Рис. 1. График зависимости значений параметров квазиаттракторов КИ у пришлого детско-юношеского населения трёх возрастных групп: а – девочки, б – мальчики

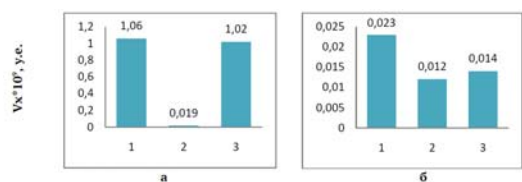


Рис. 2. График зависимости значений параметров КА в шестимерном фазовом пространстве интегральных и временных показателей ССС и ВНС у пришлого детско-юношеского населения: а – девочки, б – мальчики

Подчеркнём, что с позиций ТХС это не совсем корректно, т.к. уже в ТХС мы имеем другие критерии гомеостаза и изменений гомеостаза в виде эволюции КРС. Показатель объёма шестимерного (по параметрам ССС) параллелепипеда, внутри которого находится КА поведения ВСОЧ, также различается на несколько порядков. Причём он больше у представителей женского пола пришлого населения: младшая группа, девочки – $1,06 \times 10^9$ у.е.; средняя группа, девочки –

$0,019 \times 10^9$ у.е.; старшая группа, девочки – $1,02 \times 10^9$ у.е. Эта зависимость которых представлена на рис. 2 для мальчиков и девочек.

Такая же картина наблюдается и у представителей противоположного пола пришлого детско-юношеского населения трёх возрастных групп от 7 до 17 лет. Показатель объёма параллелепипеда составляет соответственно: младшая группа, мальчики – $0,023 \times 10^9$ у.е.; средняя группа, мальчики – $0,012 \times 10^9$ у.е.; старшая группа, мальчики – $0,014 \times 10^9$ у.е.

Наличие разбросов в параметрах ВСОЧ для учащихся СОШ № 4 г. Сургута пришлого детско-юношеского населения показывает наличие дизадаптационных процессов в функциях ВНС организма учащихся.

Динамика поведения ВСОЧ, у представительниц женского пола учащихся СОШ № 4 г. Сургута характеризуется большей хаотичностью, что проявляется увеличением параметров КА. Последнее может проявляться в уменьшении устойчивости ФСО человека на Севере не только в молодом, но и может усиливаться в более зрелом возрасте.

Выводы. Результаты комплексных научных исследований показывают, что состояние здоровья людей, мигрировавших на Север, безусловно, отличается от нормы. Происходит процесс адаптации с учётом принципа целенаправленности, который зависит от определённых критериев. В рамках термодинамического, кибернетического, биологического подходов данные критерии приводят к изменению и истощению ФСО, а также регуляторных механизмов. Сердечно-сосудистая система жителей Севера подвержена повышению артериального давления и усилению тонического напряжения периферических сосудов. При этом по КИ девочки показывают лучшие результаты (рис. 1) чем мальчики, на шестимерном ФПС мальчики демонстрируют меньшие объёмы КИ.

Особенность адаптации – это бесперебойная работа организма, которая во многом зависит от условий окружающей среды, а также подверженности стрессовым воздействиям. У детско-юношеского населения оказывается четко выраженное влияние на все *функциональные системы организма*, в том числе и на КРС. Влияние экологических факторов существенно изменяет параметры важно жизненных процессов, происходящих в организме человека, мигрирующего на Север РФ. ФСО человека отражают ранние проявления неблагоприятного воздействия факторов среды, что сказывается в увеличении объёмов КА как КИ, так и параметров ССС в шестимерном ФПС.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CHAOTIC DYNAMICS OF THE CVS ALIEN YOUTH OF UGRA POPULATION

I.V. MIROSHNICHENKO*, S.V. PROCHOROV**, K.A. ELMAN***, M.A. SRYBNIK***

*Orenburg State Medical University, Sovetskaya st., 6, Orenburg, 460000, Russia

**Samara State Aerospace University, Moskovskoe sh., 34, Samara, 443086, Russia

***Surgut state University, Lenin pr., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. According to Eskova-Zinchenko effect from the field of biomechanics it was investigated stochastic instability of cardiovascular parameters of young population of Russian North - Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra. This paper presents the differences of parameters of quasiattractor in the 6th-dimensional phase space integral and the temporal parameters of the cardiovascular and autonomic nervous systems in alien youth population, pupils of school № 4 of the city of Surgut. Also provides a comparison of parameters of quasiattractor of R-R intervals for these students separated by gender and also by age groups. It was founded that average group of boys and girls us not demonstrate good adaptation to conditions in the North of Russian. The group demonstrate more differ value of quasiattractors parameters in multidimensional phase space which can be manifested in a decrease in the stability of human FSO in the North, not only in the young, but can also increase at a more mature age. At all the schoolchildren in the North of Russian of cardiovascular systems is characterized as disadaptive. It was demonstrated special oscillatory change of quasiattractors parameters under aging changes of tested subjects. The quasiattractors parameters us 6th-dimensional phase space of state it was demonstrated more variation and instability then for cardiointervals in two-dimensional phase of space. The cardiointervals demonstrate the stable decrease of square quasiattractor value.

Keywords: children and youth population, cardiointervals, quasiattractor, cardiovascular system, Eskov-Zinchenko effect.

Литература

References

1. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэктостероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.

2. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Соколова А.А. Оценка степени синергизма в динамике кардиореспираторной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 87–96. DOI: 10.12737/article_58ef6fbbd47274.77514102

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

4. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козупица Г.С., Шелим Л.И. Третья парадигма и детерминистско-стохастическая наука // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 3. С. 60–70. DOI: 10.12737/article_59df76db3a6b33.94271886

5. 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. DOI: 10.12737/article_58ef6ef2f1dde7.21662826

6. Еськов В.М., Срыбник М.А., Эльман К.А., Глазова О.А. Возрастные изменения сердечно-сосудистой

1. Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh program adaptatsii [Phytoecdisteroids and fertility factors as activators of syntoxic programmes of coping]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-4. Russian.

2. Es'kov VV, Bashkatova YuV, Sokolova AA. Otsenka stepeni sinergizma v dinamike kardiorespiratornoy sistemy [Evaluation of the degree of synergy in the dynamics of the cardiorespiratory system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:87-96. DOI: 10.12737/article_58ef6fbbd47274.77514102. Russian.

3. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisani 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.

4. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozupitsa GS, Shelim LI. Tret'eya paradigma i deterministsko-stokhasticheskaya nauka [The Third Paradigm and Deterministic-Stochastic Science]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:60-70. Russian.

5. Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Yakunin VE. End of certainty in natural science: chaos and self-organization complexity. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. DOI: 10.12737/article_58ef6ef2f1dde7. 21662826. Russian.

6. Es'kov VM, Srybnik MA, El'man KA, Glazova OA. Age-related changes in the cardiovascular system of the alien

системы пришлого детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 4. С. 5–12. DOI: 10.12737/article_5a1bfeddaae4ea5.81912457

7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Ключ Л.Г., Тен Р.Б. Границы стохастики при моделировании ЭЭГ в норме и при патологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 4. С. 13–22. DOI: 10.12737/article_5a1c003abde006.99788062.

8. Химикина О.И., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козлова В.В., Филатов М.А., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Еськов В.В., Соколова А.А., Башкатова Ю.В., Берестин Д.К., Ватамова С.Н., Даянова Д.Д., Джумагалиева Л.Б., Кузнецова В.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть XI. Системный синтез параметров функций организма жителей Югры на базе нейрокомпьютинга и теории хаоса-самоорганизации в биофизике сложных систем / Под ред. В.М. Еськова и А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2014. 192 с.

9. Зиллов 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.

10. 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. DOI: 10.12737/article_58ef6c2d0e9376.86448280.

11. Филатова О.Е., Газя Г.В., Мезенцева Л.В., Соколова А.А. Оценка биоэлектрической активности сердца у представителей коренного населения ханты методами теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 4. С. 22–28. DOI: 10.12737/article_5a1c029cbef6d9.89882621.

12. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работников нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, №7. С. 46–51.

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

14. 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.

children and youth of Yugra. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:5-12. DOI: 10.12737/article_5a1bfeddaae4ea5.81912457. Russian.

7. Es'kov VM, Filatova OE, Klyus LG, Ten RB. Granitsy stokhastiki pri modelirovanii EEG v norme i pri patologii [The boundaries of stochastics in the modeling of EEG in normal and pathological conditions]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:13-22. DOI: 10.12737/article_5a1c003abde006.99788062. Russian.

8. Khimikova OI, Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozlova VV, Filatov MA, Filatova OE, Gavrilenco TV, Es'kov VV, Sokolova AA, Bashkatova YuV, Berestin DK, Vatomova SN, Dayanova DD, Dzhumagalieva LB, Kuznetsova VN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' XI. Systems analysis, control and information processing in biology and medicine. Part XI. System synthesis of the parameters of the functions of the organism of the inhabitants Of yugra on the base of neyrokomp'yutinka and theory of chaos- self-organizing in biophysics of the complex systems. Pod red. V.M. Es'kova i A.A. Khadartseva. Samara: ООО «Ofort»; 2014. Russian.

9. 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.

10. Rusak SN, Bikmukhametova LM, Filatova OE, Popov YuM. Meteosensitivity and meteoopathy: modern chaotic methods for estimating weather dynamics on the example of KhMAO-Yugra. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:19-25. DOI: 10.12737/article_58ef6c2d0e9376.86448280. Russian.

11. Filatova OE, Gazya GV, Mezentsseva LV, Sokolova AA. Otsenka bioelektricheskoy aktivnosti serdtsa u predstaviteley korennoogo naseleniya khanty metodami teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of the bioelectrical activity of the heart in representatives of the indigenous population of the Khanty using methods of the theory of chaos-self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017; 4:22-8. DOI: 10.12737/article_5a1c029cbef6d9.89882621. Russian.

12. Filatova OE, Maystrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. The influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of workers in the oil and gas industry. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

13. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Gordeeva AYU. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs, as models of disadaptation in women with a disrupted reproductive cycle]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(chast' 2):359-65. Russian.

14. 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. Russian.

15. 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.
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., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820.
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. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 6. P. 961–966.
20. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.
21. 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.
22. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 3. P. 224–232.
23. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Yeskov V.M., Fudin N.A., Kozhemov A.A., Filatov M.A., Weidong Pan. Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports // Integr Med Int. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
24. Mezentseva L.V. Computer modeling of ventricular fibrillation // Biophysics. 2012. Vol. 5, № 2. P. 247–252.
25. Mezentseva L.V. Mathematical modeling of atrial fibrillation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. Vol. 153, № 5. P. 800–804.
26. Mezentseva L.V., Pertsov S.S. Computer modeling – based analysis of the persistence of different modes of heart– rate dynamics // Biophysics. 2015. Vol. 60, № 5. P. 823–826.
27. Mezentseva L.V., Pertsov S.S., Kopilov F.Yu., Lastovetsky A.G. Mathematical analysis of the stability of heart– rate dynamics in postinfarction patients // Biophysics. 2017. Vol. 62, № 3. P. 499–502.
28. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164, No 2. P. 115–117.
15. 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.
16. 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.
17. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.
18. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017. No. 3. P. 38–42.
19. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6.
20. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.
21. 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.
22. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(3):224-32.
23. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Yeskov VM, Fudin NA, Kozhemov AA, Filatov MA, Weidong Pan. Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports. Integr Med Int. 2017;4:57-65.
24. Mezentseva LV. Computer modeling of ventricular fibrillation. Biophysics. 2012;5(2):247-52.
25. Mezentseva LV. Mathematical modeling of atrial fibrillation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;153(5):800-4.
26. Mezentseva LV, Pertsov SS. Computer modeling – based analysis of the persistence of different modes of heart– rate dynamics. Biophysics. 2015;60(5):823-6.
27. Mezentseva LV, Pertsov SS, Kopilov FYu, Lastovetsky AG. Mathematical analysis of the stability of heart– rate dynamics in postinfarction patients. Biophysics. 2017;62(3):499-502.
28. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

Юбиляру 75



Киреев Семен Семенович

Родился 14 февраля 1943 г в с. Черный Рынок Кизлярского района Дагестанской АССР. В 1968 г. окончил Военно-медицинский факультет Саратовского медицинского института. Был начальником медицинской службы воинской части и военным анестезиологом-реаниматологом. Работал врачом-анестезиологом Черниговской областной больницы, а с 1972 года – анестезиологом-реаниматологом отдела сердечно-сосудистой хирургии Киевского НИИ туберкулеза и грудной хирургии. В 1976 г. защитил кандидатскую диссертацию, с 1976 г. – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Запорожского института усовершенствования врачей, с 1982 г. – ассистент

курса анестезиологии и реаниматологии Запорожского медицинского института. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию «Диагностика и интенсивная терапия осложненных острых декомпенсированных ларинготрахеитов у детей» в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ (г. Москва). С 1987 г. – профессор кафедры детской хирургии. В 1989 г. присвоено ученое звание профессора по кафедре анестезиологии и реаниматологии. В 2000-2002 г.г. – профессор кафедры хирургических болезней по курсу анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета Тульского Госуниверситета, в 2002-2007 г. – профессор кафедры детской хирургии и анестезиологии-реаниматологии Запорожского Государственного медицинского университета. В 2007 г. – профессор кафедры хирургических болезней по курсу анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета Тульского госуниверситета, а с 2008 г. – заместитель директора медицинского института Тульского госуниверситета и зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии. С 2010 – профессор кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета. С сентября 2012 г. – директор центра подготовки и переподготовки медицинских кадров, заместитель директора медицинского института, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Тульского государственного университета.

Имеет высшую категорию по анестезиологии-реаниматологии, награжден нагрудным значком «Отличник здравоохранения СССР», орденом «За заслуги» и медалью В.Н. Неговского, Европейской академией естественных наук (Ганновер). Автор около 180 научных и учебно-методических работ, 6 авторских свидетельств и патентов и более 60 рационализаторских предложений. Руководитель 5 кандидатских диссертаций, обучил около 200 клинических ординаторов, интернов и аспирантов, в настоящее время руководил 2 кандидатскими и одной докторской диссертациями. Основные направления научных разработок: периоперационный период в хирургии, гинекологии, неонатологии и педиатрии, респираторная терапия при критических состояниях у новорожденных и детей, экстракорпоральные методы в реанимации и интенсивной терапии (диализная терапия и плазмаферез), анестезия и интенсивная терапия при черепно-мозговой травме.

С сентября 2011 г. – эксперт национальной программы «Перинатальные центры Украины» при администрации президента Украины и МЗ Украины, член президиума ассоциации неонатологов Украины. Более 30 лет был внештатным главным детским анестезиологом Запорожской области.

Член редакционного совета журнала «Вестник новых медицинских технологий», «Неонатология та перинатальна медицина». Академик и член отделения фундаментальных медико-биологических исследований Европейской академии естественных наук, академик Академии медико-технических наук.

**Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий»
поздравляет юбиляра и желает ему кавказского горного здоровья
и успехов в реализации задуманных проектов.**

ПАМЯТИ ТОВАРИЩА



1936-2018 гг.

Российская медицина понесла тяжелую утрату. На 82 году жизни от нас ушел видный советский и российский терапевт, академик Российской академии медицинских наук (РАМН) с 1999 г. и Российской академии наук (РАН) с 2011 г., директор Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Заслуженный деятель науки РФ (1997 г.), Дважды лауреат Государственной премии СССР, доктор медицинских наук, профессор – Николай Алексеевич Мухин. Родился 4 декабря 1936 года в Москве. В 1960 г. он закончил Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова, поступил в аспирантуру при кафедре терапии и профболезней, после работы врачом полярных станций Земли Франца-Иосифа (1960-1962). На кафедре терапии и профболезней Николай Алексеевич трудился сначала в качестве ассистента, затем доцента, профессора и с 1986 года — заведующего кафедрой и директора клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева.

Н.А. Мухин стал врачом, ученым, педагогом под руководством и при сотрудничестве с выдающимся клиницистом современности академиком Е.М. Тареевым, многие годы руководившим этой кафедрой

Николай Александрович всегда соответствовал принципам школы Е.М. Тареева —

настойчивым изучением этиологии, вниманием к казуистике, системным подходом к оценке заболеваний, тщательным клиническим анализом с учетом новейших научных данных. Он последовательно продолжал эти традиции, осуществлял их дальнейшее развитие.

Важным направлением научной деятельности Н.А. Мухина было изучение проблемы нефрологии. Амилоидоз почек освещен в его кандидатской (1966) и докторской (1980) диссертациях. За разработку проблемы амилоидоза Н.А. Мухину вместе с Е.М. Тареевым, В.В. Серовым, О.М. Виноградовой присуждена Государственная премия СССР (1983). Николай Алексеевич настойчиво внедрял этиологический принцип изучения механизмов прогрессирования нефрита, неиммунных механизмов развития болезни. Под его руководством выполнены работы по выявлению роли неинфекционных факторов (алкоголя, нарушений обмена мочевой кислоты), экологических (свинец, кадмий), лекарственных (анальгетики) влияний. Эти исследования способствовали развитию популяционно-профилактического направления в нефрологии с созданием программ популяционных исследований и разработкой мероприятий по профилактике. Им впервые выдвинута концепция гиперурикемического варианта латентного нефрита с выделением ранней урикозурической его стадии, установление факторов риска, мер профилактики и этиологического лечения этого вида нефрита. Им широко использованы для прогнозирования результатов лечения глюкокортикоидами — метод определения генетически обусловленной чувствительности к ним клеточных рецепторов. За достижения в изучении проблемы гломерулонефрита Н.А. Мухину с группой ученых была присуждена вторая Государственная премия СССР (1991).

Мухиным и его сотрудниками много сделано для понимания сущности интерстициальных болезней легких — идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза.

Под руководством Н.А. Мухина изучались проблемы гепатологии: этиологической роли вирусов гепатитов в развитии поражения печени, внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов, возможности противовирусной терапии, редкие формы — болезнь Вильсона-Коновалова, первичный склерозирующий холангит, билиарные поражения печени.

Н.А. Мухиным внесен существенный вклад в изучение разнообразных системных васкулитов, в том числе АНЦА-ассоциированных, и решение проблемы диффузных заболеваний соединительной ткани.

Среди публикаций Н.А. Мухина — разделы в фундаментальных руководствах «Основы нефрологии» (1972), «Клиническая нефрология» (1983), «Нефрология» (2000), монография «Диагностика и лечение болезней почек» (1986, 2002), «Справочник по нефрологии» (1986). Автор и соавтор около 250 научных статей в отечественных и зарубежных журналах. Н.А. Мухин часто выступает с докладами на съездах терапевтов страны, международных и национальных конгрессах.

Николай Алексеевич обладал особым педагогическим даром — его лекции для студентов и врачей отличались академизмом, новизной и доступностью изложения. Его большой опыт педагога нашел отражение в двухтомном учебнике «Внутренние болезни» (1990, 2002), «Пропедевтика внутренних болезней». При научном консультировании и под руководством Н.А. Мухина выполнено 8 докторских и 48 кандидатских диссертаций.

Николай Алексеевич вел большую работу в качестве председателя правления Российского научного общества нефрологов, члена президиума Всероссийского научного общества терапевтов, члена правления Московского научного общества терапевтов, члена экспертного совета по терапии ВАК, члена редколлегий ведущих терапевтических журналов «Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Клиническая фармакология и терапия», «Врач».

Был награжден орденом Почета (1991), медалями, другими знаками отличия.

Н.А. Мухин, следуя заветам Е.М. Тареева, постоянно поддерживал научно-практическую связь с врачами регионов. Ежегодно проводились Тареевские чтения в г. Туле, Пскове и др. совместно с коллективом регулярно оказывал безвозмездную консультативную помощь практическим врачам на периферии.

Память о Николае Алексеевиче будет вечно с нами!
Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий».