

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 2

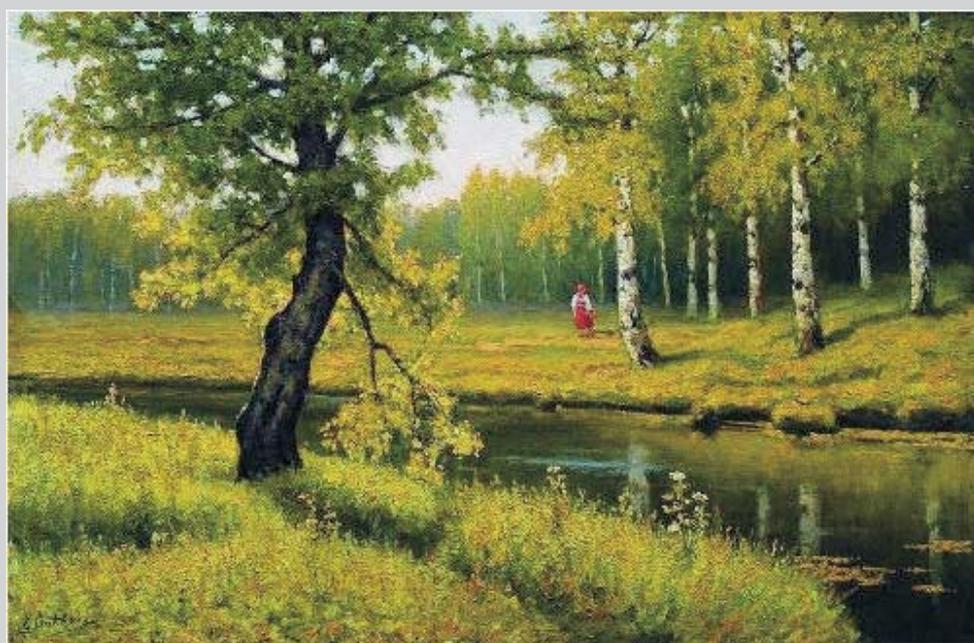


Тематический выпуск:

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

*Медицина есть
царица наук, ибо
здоровье
безусловно
необходимо для
всего великого и
прекрасного на
земле.*

Ф.П. Гааз



Юбиляру 70



БУЛГАКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук (РАЕН), родился 03 июля 1948 года в городе Харькове. В 1972 году окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело», затем ординатура, аспирантура по специальности гастроэнтерология. В 1977 году им защищена кандидатская, а 1988 году – диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. За цикл научных работ в области пептидной гастроэнтерологии в 1980 году был удостоен премии Ленинского комсомола в области науки. Является одним из соавто-

ром первого в мире лекарственного пептидного средства на основе эндогенных опиоидных пептидов для лечения язвенной болезни – даларгина, который широко применяется в отечественной медицинской практике. Булгаков С.А. – известный в стране гастроэнтеролог, врач и ученый, автор более 200 научных статей и ряда монографий в области медицины, многие годы являлся членом Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, Американской гастроэнтерологической ассоциации, член редколлегии Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, а также ряда других научных медицинских журналов.

Помимо научной и медицинской деятельности, С.А. Булгаков в последние годы активно занимается живописью, в 2011 году был принят членом Творческого союза художников России и Международной федерации художников (IFA - ЮНЕСКО). В Москве с успехом прошли три его персональные выставки живописи в 2007, 2011 и в 2013 годах. 4 его живописные работы вошли в ежегодный каталог Творческого Союза художников России Arslonga.

В 2013 году Сергей Булгаков представил на суд читателей свой первый опыт поэзии – сборник стихов «Ненароком», в которых врач, ученый, художник и поэт делится с читателем своей болью и тревогами, размышлениями о сегодняшних днях, ожиданиями и надеждами. В его стихах много лирических мотивов, воспоминаний, философских размышлений, иронии, грусти. В них звучит вера в человека, в любовь и дружбу.

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему наикрепчайшего здоровья и успехов в реализации задуманных проектов.

Том 25, № 2, 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:

Косенок 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);
Tuminsky 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);
Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);
Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);
Веневцева 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 Иракий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);
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);
Мальгин 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);
Сороцкая 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);
Зурнаджьянц Виктор Ардовазович – 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);
Филагова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);
Чамсутдинов Наби Умматович – 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, № 2, 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 proved 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); Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan); Kozyrev 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); Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Zurnadzhantch 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)

Р.И. Райляну, А.А. Ботезату, Г.И. Подолинный. Способ хирургического лечения обширных срединных грыж	5
В.А. Санакоева, М.С. Рыбаченко, К.В. Михалев, А.Г. Автандилов. Динамика эндотелиальной функции и периферического кровообращения у пациентов при имплантации однокамерного электрокардиостимулятора	11
М.А. Сердюков, А.К. Александрова. Пути улучшения диагностики и лечения эндометриоза послеоперационного рубца	22
Д.В. Комзин, Е.М. Локтин, А.Н. Шмаков, Т.С. Флягин, В.Ю. Роговских, В.Н. Кохно. Влияние искусственных дыхательных путей на частоту и скорость развития нозокомиальной пневмонии у пожилых пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения	30
М.П. Фоменко, Г.В. Карантыш, А.М. Менджеричкий, Г.Ш. Гафиятуллина, В.Н. Прокофьев, Г.А. Рыжак. Применение пинеалона и кортексина для коррекции окислительного стресса в крови больных сахарным диабетом в модельной системе	36
А.Ю. Третьяков, Л.В. Ромасенко, О.В. Ермилов, В.Н. Шиленок, С.П. Захарченко. Распространенность нарушений углеводного обмена, особенности инсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией	43
О.А. Жданова, О.В. Минакова, О.В. Курипта. Моделирование изменений массы тела детей с нефротическим синдромом на фоне глюкокортикоидной терапии	48
Е.В. Коплик, С.Я. Классина. Особенности динамики восстановления сердечной деятельности у крыс с различным поведением после постстрессорного геморрагического инсульта	54
А.А. Чигарев, Л.Г. Агасаров. Результативная схема физического воздействия при дорсопатиях	62
А.Ю. Кочеткова, О.А. Тихоновская, В.М. Алифирова. Оценка риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом	70
Е.Н. Минина, А.Г. Ластовецкий. Экспресс-оценка риска нарушения сердечной деятельности у обучающихся с использованием фазометрии ЭКГ сигнала	76
С.С. Киреев, О.В. Антошина. Применение центральных венозных катетеров в отделении интенсивной терапии новорожденных	84
Л.Г. Агасаров, Е.А. Беляева, С.Ю. Федоров, Р.В. Купеев. Технология купирования миофасциального болевого синдрома	91

О.Н. Борисова, В.Г. Купеев, А.Р. Токарев. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких 97

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

З.М. Сигал, О.В. Сурнина, А.М. Сигал, С.З. Сигал. Гастроинтестинальное интраоргано-трансилюминационное мониторирование в лечебно-диагностической хирургической тактике	105
В.В. Данилов, И.П. Скирневский, О.М. Гергет. Алгоритм локализации катетера на данных эхокардиографии с помощью метода поиска максимально устойчивых экстремальных областей и анализа формы	113
Б.Л. Ихлов. Спектры ДНК. Обзор	121
В.И. Харина, Т.А. Бережнова, К.М. Резников, А.А. Филин. Дифференциальная термометрия при оценке фармакотерапии доксорубициновой кардиомиопатии в эксперименте	135
С.Я. Классина, Н.А. Фудин. Влияние произвольного гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими нагрузками на кардиореспираторные показатели человека	142

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Л.В. Мезенцева, С.С. Перцов. Устойчивость, надежность и безопасность функционирования физиологических систем	149
А.М. Зиганшин, Ю.О. Уразбахтина, В.А. Кулавский, Н.И. Никитин, З.Р. Галиакберова. Ультразвуковая сканер-приставка для мониторинга объема матки в послеродовом периоде	156
Ю.Е. Антоненков, А.В. Данилов, Т.Б. Каташина, Н.Н. Чайкина. Подготовка страховых поверенных на территории Воронежской области	162
В.В. Еськов. Проблема статистической неустойчивости в биомеханике и в биофизике в целом	166
С.В. Прохоров, В.Е. Якунин, Д.В. Белощенко, Ю.В. Башкатова. Неопределенность параметров кардиоинтервалов испытуемого в условиях физической нагрузки	176
В.В. Еськов, В.Ф. Пятин, В.М. Еськов, С.В. Григорьева. Особенности регуляции сердечно-сосудистой системы организма человека нейросетями мозга	188
И.В. Мирошниченко, Ю.В. Башкатова, Д.Ю. Филатова, Я.И. Ураева. Эффект Еськова-Филатовой в регуляции сердечно-сосудистой системы – переход к персонифицированной медицине	200

На 1-й странице обложки: Волков Е.Е. «Летний пейзаж с девочкой» 1910 г.

CONTENTS

	Page		Page
SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)		O.N. Borisova, V.G. Kupeev, A.R. Tokarev. Transcranial electrostimulation and electrophoresis of serotonin in complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease	97
R.I. Railianu, A.A. Botezatu, G.I. Podolinyi. Method of surgical treatment of extensive median hernias	5	SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)	
V.A. Sanakoeva, M.S. Rybachenko, K.V. Mikhalev, A.G. Avtandilov. The dynamics of endothelial function and peripheral blood circulation in patients after the implantation of a single-chamber pacemaker	11	Z.M. Sigal, O.V. Surnina, A.M. Sigal, S.Z. Sigal. Gastrointestinal introrganic trans-illumination monitoring in the treatment and diagnostic surgical tactics	105
M.A. Serdyukov, A.K. Alexandrova. Ways to improve the diagnosis and treatment of endometriosis postoperative scar	22	V.V. Danilov, I.P. Skirnevskiy, O.M. Gerget. Algorithm for catheter localization on echocardiography data based on maximally stable extremal regions and shape analysis	113
D.V. Komzin, E.M. Loktin, A.N. Shmakov, T.S. Flyagin, V.Y. Rogovskih, V.N. Kohno. The influence of artificial respiratory ways on frequency and the speed of nosocomial pneumonia development in elderly patients with acute disorders of cerebral circulation	30	B.L. Ikhlov. Spectra of DNA. Review	121
M.P. Fomenko, G.V. Karantysh, A.M. Mendzheritskii, G.Sh. Gafiyatullina, V.N. Prokofev, G.A. Ryzak. Application the pinealona and the cortexin for correction of oxidative stress in the blood of patients with diabetes in the model system	36	V.I. Kharina, T.A. Berezhnova, K.M. Reznikov, A.A. Filin. Differential thermometry in the estimation of the efficacy of pharmacotherapy of doxorubicine cardiomyopathy in experiment	135
A.Yu. Tret'yakov, L.V. Romasenko, O.V. Ermilov, V.N. Shilenok, S.P. Zakharchenko. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders, features of insulinemia and insulin resistance with type 2 diabetes mellitus in patients with schizophrenia	43	S.Ya. Klassina, N.A. Fudin. Influence of a voluntary hypoventilation breath in combination with physical loads on cardiovascular and respiratory indexes of human	142
O.A. Zhdanova, O.V. Minakova, O.V. Kuripta. Modelling of weight changes in children with nephrotic syndrome during glucocorticoid therapy	48	SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)	
E.V. Koplík, S.Ya. Klassina. The peculiarities of the recovery dynamics of heart activity in the rats with various behaviors after post-stress hemorrhagic stroke	54	L.V. Mezentseva, S.S. Pertsov. Stability, reliability and safety of functioning of physiological systems	149
A. Chigarev, L. Agasarov. Performance scheme of physical impact in dorsopathies	62	A.M. Ziganshin, Yu.O. Urabakhtina, V.A. Kulavsky, N.I. Nikitin, Z.R. Galiakberova. Ultrasonic scanner-instruction for monitoring volume of uterine in the postpartum period	156
A.Yu. Kochetkova, O.A. Tikhonovskaya, V.M. Alifirova. Estimation of risk of reduction for steroidsynthetic function of ovaries among women with multiple sclerosis	70	Yu.E. Antonenkov, A.V. Danilov, T.B. Katashina, N.N. Chaikina. Formation of insured attorneys in the voronezh region	162
E.N. Minina, A.G. Lastovetskiy. Expresses assessment of the risk heart disorders in the students using the phasometry of the ECG signal	76	V.V. Eskov. The problem of statistical instability in biomechanics and biophysics in general	166
S.S. Kireev, O.V. Antoshina. The use of central venous catheters in the department of intensive therapy of newborns	84	S.V. Prochorov, V.E. Yakunin, Yu.V. Bashkatova, D.V. Beloshchenko. Uncertainty of cardiointervals parameters of the test subject under conditions of physical load	176
L.G. Agasarov, E.A. Belyaeva, S.Y. Fedorov, R.V. Kopaev. JUGULATION Technology Of Myofascial Pain Syndrome	91	V.V. Eskov, V.F. Pyatin, V.M. Eskov, S.V. Grigoryeva. Peculiarities of regulation of the cardiovascular system of the human organism by neural networks of the brain	188
		I.V. Miroshnychenko, Yu.V. Bashkatova, D.Yu. Filatova, Ya. I. Uraeva. The effect of Eskov-Filatova in regulation of the cardiovascular system as a transition to individualized medicine	200
		On the 1st page of the cover: Volkov E. E. "Summer landscape with a girl" 1910	

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: [611-018.2:616-007.17]+616.747

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15970

СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБШИРНЫХ СРЕДИННЫХ ГРЫЖ

Р.И. РАЙЛЯНУ, А.А. БОТЕЗАТУ, Г.И. ПОДОЛИННЫЙ

*Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко,
Strada 25 Octombrie 107, Tiraspol 3300, Молдова, e-mail: kanz@spsu.ru*

Аннотация. С целью улучшения результатов лечения обширных срединных грыж передней брюшной стенки при выборе способа комбинированной герниопластики с консолидирующей аутодермопластикой во время обследования пациентов на этапе электромиографии мышц живота внедрена бальная оценка обнаруженных при осмотре стигм и выявленных инструментальными методами диагностики (ультразвуковое исследование, рентгенография, компьютерная томография) внутренних признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проанализировано влияние мезенхимальной недостаточности на сократительную способность брюшных мышц и данные программной диагностики плотности укладки и яркости окраски коллагеновых волокон в микропрепаратах иссечённых участков кожи у 22 грыженосителей.

В зависимости от набранного количества баллов у каждого конкретного больного с обширной срединной грыжей передней брюшной стенки определена выраженность проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани в передней брюшной стенке, на основании чего принят наиболее эффективный способ комбинированной герниопластики с консолидирующей аутодермопластикой, нивелирующий влияние соединительнотканной недостаточности на функциональную активность брюшных мышц пациентов в отдаленные сроки после операции, но не способствующий развитию абдоминального компрессионного синдрома в раннем послеоперационном периоде.

В результате предпринятого улучшения разработан алгоритмический способ хирургического лечения обширных срединных грыж живота. Катамнез наблюдения за прооперированными больными после комбинированных способов герниопластики с консолидирующей аутодермопластикой составил 18 месяцев. Рецидивов заболевания не выявлено.

Ключевые слова: срединная грыжа, электромиография, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Введение. Рецидивирование обширных срединных грыж передней брюшной стенки является актуальной проблемой современной хирургии. Так, известно, что стандартная ИРОМ-методика при срединных грыжевых дефектах более 10 см в диаметре приводит к рецидивам в 10-15% случаев не зависимо от качества синтетического материала [5]. Внедрение в герниологическую практику комбинированных способов герниопластики с разделением компонентов передней брюшной стенки привело к значительному снижению числа рецидивов [1],

но предлагаемая тактика хирургического лечения обширных срединных грыж живота не учитывает влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), как одного из основных факторов риска повторного грыжеобразования, на функцию брюшных мышц.

Значительная выраженность проявлений недифференцированной ДСТ в морфологической структуре апоневрозов способствует уменьшению функциональной активности прямых и группы боковых мышц живота, что обусловлено неполноценным участием этих

сухожильных образований в фиксации и трфике мышц. Функция прямых мышц, физиологическое положение которых в передней брюшной стенке менее устойчивое по сравнению с боковыми мышцами живота, не успевает после операции в условиях соединительнотканной недостаточности восстановиться в полной мере, что приводит к разбалансировке сил в передней брюшной стенке, латерализации прямых мышц и рецидиву заболевания.

Цель исследования – разработать способ хирургического лечения обширных срединных грыж с учетом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы исследования. Известен алгоритм способов комбинированной герниопластики срединных послеоперационных грыж передней брюшной стенки больших и гигантских размеров, основанный на результатах трех функциональных методов исследования: функции внешнего дыхания, измерении внутрибрюшного давления и проведении электромиографии брюшных мышц [3]. Для повышения эффективности хирургического лечения больных с обширными срединными грыжами передней брюшной стенки в вышеобозначенный алгоритм решено внедрить дополнительный фактор – диагностику недифференцированной ДСТ, а также преобразовать последовательность проводимых этапов алгоритма.

Для вышеуказанной цели в 2016-2017 гг. обследовано 22 больных со срединными послеоперационными грыжами больших и гигантских размеров. Среди обследованных было 18 (81,8%) женщин и 4 (18,2%) мужчины. Средний возраст больных $54,8 \pm 1,3$ лет. Всем пациентам выполнялось исследование функции внешнего дыхания, проводилась поверхностная электромиография брюшных мышц, оценка внешних и внутренних признаков ДСТ, программная диагностика коллагена в микроснимках участков кожи и измерение внутрибрюшного давления по методу *I.L. Kron*.

Первый этап обследования у больных с обширными срединными грыжами передней брюшной стенки подразумевал под собой исследование функции внешнего дыхания. Если у пациентов обнаруживались нормальные значения дыхательного объема, резервного объема вдоха, параметры максимальной вентиляции легких, то из них формировалась группа без нарушений функции внешнего дыхания. Снижение параметров вентиляционной функ-

ции легких до 60% и ниже от условной нормы позволило причислить пациентов к группе с нарушениями функции внешнего дыхания.

На втором этапе у больных с обширными срединными грыжами передней брюшной стенки выявлялась степень выраженности признаков недифференцированной ДСТ и влияние ее на сократительную способность брюшных мышц. Анализ начинался с диагностики во время осмотра внешних и выявления инструментальными методами исследования – внутренних признаков недифференцированной ДСТ. При этом совокупность фенов дисплазии оценивали определенным количеством баллов.

Так, при наличии проявлений недифференцированной ДСТ в коже, в телосложении, в форме черепа, в строении полости рта, глаз, ушей, верхних и нижних конечностей, позвоночного столба и стоп больному присваивался один балл. При наличии единичных грыжевых выпячиваний на передней брюшной стенке и/или признаков дисплазии в репродуктивной системе больных (опущение влагалища и матки, анатомически узкий таз, выкидыши, преждевременные роды, послеродовые гипотонические кровотечения, дисфункциональные маточные кровотечения, кисты яичников, варикоцеле, крипторхизм) к результату пациента добавлялся еще один балл. Присутствие множественных и рецидивных грыжевых выпячиваний на передней брюшной стенке и/или аномалий внутренних органов, выявленных любым инструментальным методом исследования (ультразвуковое исследование, обзорная рентгенография груди, компьютерная томография, фиброгастродуоденоскопия, фибробронхоскопия) позволяло добавить к общему числу еще один балл.

Оценку функциональной активности брюшных мышц на втором этапе обследования проводили методом поверхностной электромиографии при выполнении больными функциональной нагрузки в виде одновременного подъема головы и ног из горизонтального положения. Анализ подвергалась электромиографическая активность как прямых, так и группы боковых мышц живота по амплитуде зафиксированных над соответствующими мышцами интерференционных кривых. Совокупность выявленных изменений в электромиограммах брюшных мышц оценивалась дополнительным количеством баллов. При снижении амплитуды интерференционной электромио-

граммы прямых мышц грыженосителя с 800 до 600 МкВ и/или снижение амплитуды интерференционной электромиограммы группы боковых мышц живота с 600 до 400 МкВ к сумме баллов больного добавлялся еще один балл. Уменьшение амплитуды интерференционной электромиограммы прямых мышц с 600 до 400 МкВ и/или снижение амплитуды интерференционной электромиограммы группы боковых мышц живота грыженосителя с 400 до 200 МкВ оценивалось путем присвоения грыженосителю двух баллов. Снижение амплитуды электромиограмм прямых мышц ниже 400 МкВ и/или ее уменьшение над группой боковых мышц живота ниже 200 МкВ, а также отсутствие электрической активности при функциональной нагрузке над прямыми и/или боковыми мышцами живота оценивалось в три балла.

Микроснимки иссеченных во время операции участков кожи грыженосителя анализировались при помощи программы *ImageJ 1.5* (*National Institutes of Health, USA*) с увеличением $\times 400$ и минимум в пяти зонах. Изучение гистологических препаратов проводилось ретроспективно в связи с отсутствием необходимого инструментария для кожной биопсии, хотя по литературным данным [2] ее проведение целесообразно в предоперационном периоде. Программой диагностики подвергалась плотность укладки и интенсивность окрашивания коллагеновых волокон [4]. Выявленные изменения в микропрепаратах кожи оценивались дополнительным количеством баллов. Два балла присваивалось при снижении плотности укладки коллагеновых волокон до 70% и/или увеличении интенсивности окрашивания коллагеновых волокон до 60 ед. Три балла – при снижении плотности укладки коллагеновых волокон от 69% и ниже и/или увеличении интенсивности окрашивания коллагеновых волокон в микропрепаратах от 61 ед. и выше.

Полученная сумма баллов у каждого конкретного больного с обширной срединной грыжей использовалась для выбора способа комбинированной герниопластики. У больных с обширными срединными грыжами передней брюшной стенки и нормальными значениями функции внешнего дыхания, у которых сумма баллов достигла промежутка от 9 до 7, констатировалось значительное влияние недифференцированной ДСТ на сократительную функцию брюшных мышц с высокой вероятностью рецидива, поэтому для ликвидации срединного

грыжевого дефекта применялся комбинированный способ герниопластики, сочетающий транспозицию прямых мышц живота с аутопластикой по П.Н. Напалкову и аутодермопластикой. При сумме от 6 до 4 баллов в этой же группе больных констатировано умеренное влияние недифференцированной ДСТ на сократительную способность брюшных мышц со средней степенью вероятности рецидива и предлагалось после транспозиции прямых мышц живота срединную грыжу ликвидировать швами Шампионера и консолидировать пластику аутодермальными лоскутами. Промежуток суммы баллов от 3 до 1 позволял предположить незначительное влияние недифференцированной ДСТ на сократительную функцию мышц передней брюшной стенки и небольшую вероятность рецидива обширных срединных грыж после хирургического лечения, поэтому для его профилактики выполнялась транспозиция прямых мышц живота в сочетании со шнурованием аутодермальной полоской грыжевого дефекта и аутодермопластикой.

В группе больных с нарушениями функции внешнего дыхания с суммой набранных баллов от 9 до 7 констатировано значительное влияние недифференцированной ДСТ на сократительную функцию мышц живота с высокой вероятностью рецидива грыжи, но в связи с возможностью развития дыхательной недостаточности у него был применен менее натяжной способ комбинированной герниопластики, сочетающий транспозицию прямых мышц живота со швами Шампионера и аутодермопластикой. При сумме баллов проявлений недифференцированной ДСТ от 6 до 4 у пациентов с нарушениями функции внешнего дыхания констатирована средняя степень влияния недифференцированной ДСТ на сократительную способность брюшных мышц и средней силы вероятность рецидива срединных грыж, поэтому их ликвидация осуществлялась сочетанием транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой по *Wolti* и аутодермопластикой. Промежуток суммы баллов недифференцированной ДСТ от 3 до 1 у больных с обширной срединной грыжей и нарушениями функции внешнего дыхания позволял предположить незначительное влияние дисплазии соединительной ткани на сократительную функцию мышц передней брюшной стенки с низкой вероятностью рецидива, что привело к выбору способа лечения в виде аутопластики способом *Wolti* в сочетании

с аутодермопластикой.

На последнем этапе обследования грыже-носителя проводилось измерение внутрибрюшного давления до операции внутрипузырным методом по *I.L. Kron*, по результатам которого выполнялась коррекция выбранных способов комбинированной герниопластики обширных срединных грыж, что обусловлено вероятностью развития абдоминального компрессионного синдрома и полиорганной недостаточности при высоких значениях внутрибрюшной гипертензии в раннем послеоперационном периоде.

дифференцированной ДСТ, позволяло прибегнуть только к сочетанию транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой швами Шампионьера и аутодермопластикой. В группе больных с обширными срединными грыжами передней брюшной стенки и нарушениями функции внешнего дыхания повышение внутрибрюшного давления до 10 мм рт. ст. не приводило к развитию абдоминального компрессионного синдрома, поэтому коррекции в выборе способов комбинированной герниопластики не последовало. При значении дооперационного внутрибрюшного давления выше

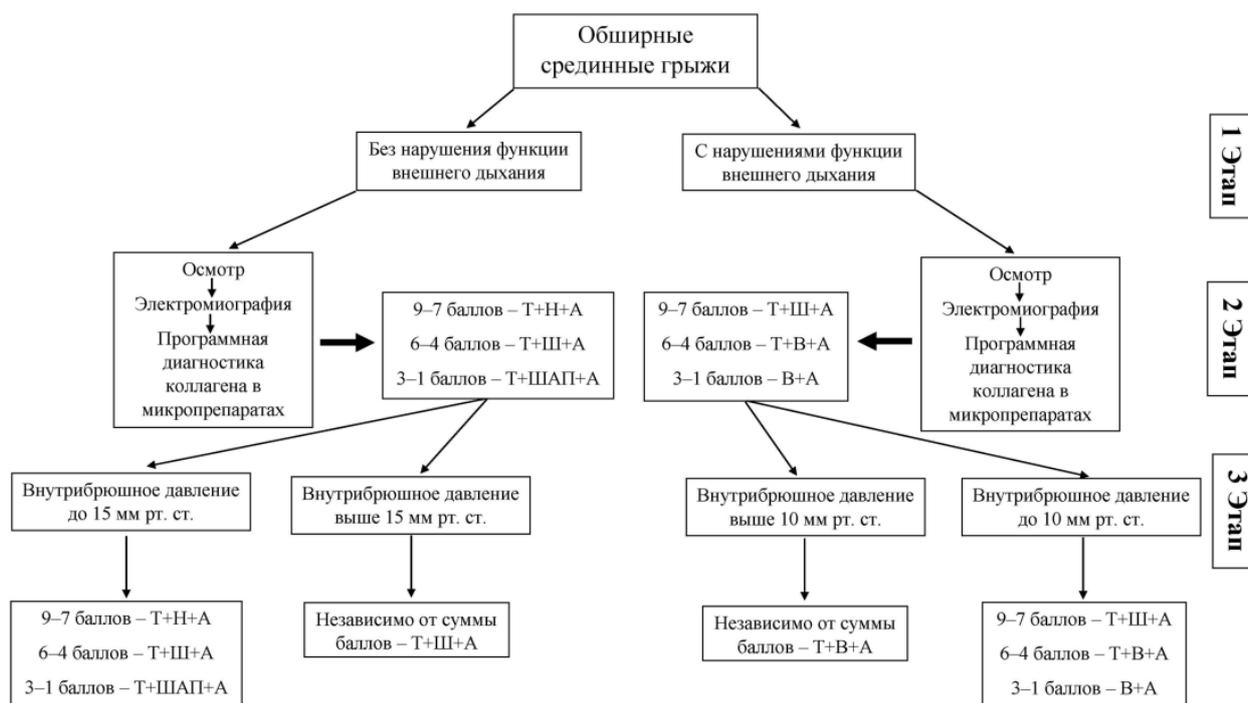


Рис. Алгоритмический способ хирургического лечения обширных срединных грыж с учетом ДСТ

Примечание: Т+Н+А – сочетание транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой по П.Н. Напалкову и аутодермопластикой; Т+Ш+А – сочетание транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой швами Шампионьера и аутодермопластикой; Т+В+А – сочетание транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой по *Welti* и аутодермопластикой; Т + ШАП + А – сочетание транспозиции прямых мышц живота со шнурованием аутодермальной полоской и аутодермопластикой; В+А – сочетание аутопластики по *Welti* с аутодермопластикой

Поэтому при дооперационном уровне внутрибрюшного давления до 15 мм рт. ст. у больных с обширными срединными грыжами и нормальными значениями функции внешнего дыхания угроза развития абдоминального компрессионного синдрома исключалась, вследствие чего выбор способа комбинированной герниопластики оставался без коррекции (рис.).

Нарастание внутрибрюшной гипертензии в этой же группе больных выше 15 мм рт. ст., независимо от суммы набранных баллов не-

10 мм рт. ст. у больных с обширными срединными грыжами передней брюшной стенки и нарушениями в параметрах функции внешнего дыхания независимо от количества баллов выраженности недифференцированной ДСТ прибегали к сочетанию транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой по *Welti* и аутодермопластикой.

Разработанная тактика выбора вариантов комбинированной герниопластики срединных послеоперационных грыж больших и гигант-

ских размеров с учетом недифференцированной ДСТ рассматривается нами как алгоритмический способ хирургического лечения обширных срединных грыж передней брюшной стенки, применение которого в клинической практике позволит нивелировать влияние соединительнотканной недостаточности на функцию прямых и группы боковых мышц живота и улучшить таким образом результаты лечения больных со срединными грыжевыми дефектами обширных размеров. Катамнез наблюдения за пролеченными 22 больными с обширными срединными грыжами согласно разработанному способу составил 18 месяцев. Рецидивов за-

болевания не обнаружено.

Выводы:

1. Предложенная бальная оценка проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с обширными срединными грыжами позволяет эффективно диагностировать уровень влияния соединительнотканной недостаточности на функцию брюшных мышц.

2. С учетом степени соединительнотканной дисплазии разработан алгоритмический способ хирургического лечения обширных срединных грыж, снижающий риск развития рецидива заболевания.

Поддана заявка на изобретение № 17100543 в Государственный реестр Министерства юстиции Приднестровской Молдавской Республики 06.12.2017 г.

METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF EXTENSIVE MEDIAN HERNIAS

R.I. RAILIANU, A.A. BOTEZATU, G.I. PODOLINIY

Pridnestrovian state T.G. Shevchenko university, Strada 25 Octombrie 107, Tiraspol 3300, Moldova, e-mail: kanz@spsu.ru

Abstract. To improve the results of treatment of extensive medial hernias of the anterior abdominal wall, the choice of the method of combined hernioplasty with consolidating autodermplasty was carried out. The score in points of detected stigma was introduced during the examination of patients at the electromyography stage of the abdominal muscles. Instrumental diagnostic methods (ultrasound, radiography, computed tomography) revealed internal signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. Influence of mesenchymal insufficiency on contractility of abdominal muscles and data of program diagnostics of stacking density and brightness of coloring of collagen fibers in microscopic preparations of excised skin sites was analyzed in 22 patients with hernias.

Depending on the number of points scored, the severity of manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in the anterior abdominal wall was determined in each particular patient with an extensive medial hernia of the anterior abdominal wall. The authors used the most effective method of combined hernioplasty with consolidating autodermplasty. This method neutralizes the effect of connective tissue failure on the functional activity of the abdominal muscles of patients in the long term after the operation, but does not promote the development of abdominal compression syndrome in the early postoperative period.

The algorithmic method of surgical treatment of extensive median abdominal hernias was carried out to improve treatment. The follow-up of patients undergoing surgical procedures after combined hernioplasty with consolidating autodermplasty without relapse was 18 months.

Keywords: medial hernia, electromyography, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Литература

1. Ботезату А.А. Комбинированная пластика грыж передней брюшной стенки с использованием аутодермального трансплантата: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 38 с.
2. Калинина О.В. Методика проведения пункционной биопсии кожи волосистой части височной

References

1. Botezatu AA. Kombinirovannaya plastika gryzh perednej bryushnoj stenki s ispol'zovaniem autodermal'nogo transplantata [Combined plastic hernia of the anterior abdominal wall using an autodermal graft] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2013. Russian.
2. Kalinina OV. Metodika provedeniya punkcionnoj biopsii kozhi volosistoj chasti visochnoj oblasti go-

области головы // Сборник: Ретинола пальмитат в терапии болезней кожи. Москва, 2014. С. 75–78.

3. Райляну Р.И., Ботезату А.А., Подолинный Г.И. Роль разнофакторного функционального анализа в выборе способа комбинированной герниопластики срединных грыж живота // Вестник Приднестровского университета. 2017. № 2 (56). С. 19–24.

4. Соколов С.В. Хирургическая тактика при лечении пупочных и паховых грыж у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов–на–Дону, 2016. 21 с.

5. Wiessner R., Vorwerk T., Tolla-Jensen C., Gehring A. Continuous laparoscopic closure of the linea alba with barbed sutures combined with laparoscopic mesh implantation (IPOM Plus Repair) as a new technique for treatment of abdominal hernias // Front. Surg. 2017. Vol. 4. (62). P. 207–220.

lovy [Technique of puncture biopsy of the skin of the pilar part of the temporal region of the head]. Sbornik: Retinola pal'mitat v terapii boleznej kozhi. Moscow; 2014. Russian.

3. Rajlyanu RI, Botezatu AA, Podolinnij GI. Rol' raznofaktornogo funkcional'nogo analiza v vybere spsobu kombinirovannoj gernioplastiki sredinnyh gryzh zhivota [The role of different factorial functional analysis in the choice of the method of combined hernioplasty of the middle abdominal hernias]. Vestnik Pridnestrovskogo universiteta. 2017;2(56):19-24. Russian.

4. Sokolov SV. Hirurgicheskaya taktika pri lechenii pupochnyh i pahovyh gryzh u detej s displaziej soedinitel'noj tkani [Surgical tactics in the treatment of umbilical and inguinal hernias in children with connective tissue dysplasia] [dissertation]. Rostov–na–Donu (Rostov region); 2016. Russian.

5. Wiessner R, Vorwerk T, Tolla-Jensen C, Gehring A. Continuous laparoscopic closure of the linea alba with barbed sutures combined with laparoscopic mesh implantation (IPOM Plus Repair) as a new technique for treatment of abdominal hernias. Front. Surg. 2017;4(62):207-20.

УДК: 616.018.74:612.12

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15983

ДИНАМИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ОДНОКАМЕРНОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА

В.А. САНАКОЕВА*, М.С. РЫБАЧЕНКО**, К.В. МИХАЛЕВ**, А.Г. АВТАНДИЛОВ**

* Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Россия

** Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы, ул. Лобненская, д. 10, Москва, 127644, Россия

Аннотация. Цель: изучить изменение эндотелиальной функции и периферического кровообращения у пациентов с нарушением атриовентрикулярной проводимости после имплантации однокамерного электрокардиостимулятора с апикальной желудочковой стимуляцией.

Материалы и методы. В исследование включено 32 пациента в возрасте от 44 до 87 лет, имевших нарушение атриовентрикулярной проводимости сердца 2-3 степени. Всем пациентам проводилась имплантация однокамерного электрокардиостимулятора с апикальной фиксацией электрода. Проводились ультразвуковое исследование сердца для определения внутрижелудочковой диссинхронии, ультразвуковое исследование плечевой артерии с определением параметров кровотока, пробой с реактивной гиперемией, а также объемная компрессионная осциллометрия. Комплекс обследований проводился пациентам исходно при поступлении в стационар и через 2 месяца после операции имплантации стимулятора. Также через 2 месяца фиксировали количество стимулированных желудочковых сокращений и воспринятых собственных сокращений сердца.

Результаты и их обсуждения. У всех пациентов было выявлено нарастание внутрижелудочковой диссинхронии, исходно составляя $0,130 \pm 0,078$ сек., а через 8 недель – $0,159 \pm 0,082$ сек ($p < 0,3$). Возможно, внутрижелудочковая диссинхрония связана с высоким процентом желудочковой стимуляции, который составил $77,8 \pm 34,73\%$, а процент воспринятых собственных сокращений сердца – $22,2 \pm 34,73\%$. Отмечена отчетливая тенденция к ухудшению эндотелиальной функции, которая исходно составляла $7,73 \pm 4,06\%$, а через 8 недель после имплантации стимулятора снижалась до $5,81 \pm 3,6\%$ ($p = 0,07$). Диаметр плечевой артерии не изменялся, отмечалось уменьшение площади сечения ее внутреннего просвета, которая исходно составляла $0,13 \pm 0,048$ см², а спустя 8 недель снижалась до $0,11 \pm 0,053$ см² ($p < 0,05$). Повышались скоростные параметры кровотока и в то же время снижались индексы резистентности ($p < 0,01$) и пульсации ($p < 0,02$). Также наблюдалась тенденция к снижению податливости сосудистой системы ($p < 0,09$).

Заключение. При имплантации однокамерного электрокардиостимулятора с апикальной позицией электрода происходит отчетливое ухудшение эндотелиальной функции. Имплантация сопровождается нарастанием степени внутрижелудочковой диссинхронии. Нарушение биомеханики при сокращении левого желудочка и неоднородность его систолического объема приводят к повышению потребности тканей в кислороде, что сопровождается увеличением скоростей кровотока и снижением индексов.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, внутрижелудочковая диссинхрония, дисфункция эндотелия, эндотелий-зависимая вазодилатация.

Введение. Эндотелий – сложная паракринная система, а его клетки, выстилающие всю сердечно-сосудистую систему, включая желудочки сердца, проводящие артерии (аорта, крупные артерии), артерии сопротивления, артериолы, капиллярную сеть, продуцируют более 250 различных медиаторов, обеспечивающие различные процессы в сосудистой стенке. Эндотелий является монослоем пограничных

клеток между кровью и мышечным слоем сосуда, реагирующий на механическое воздействие протекающей крови в виде формирования, так называемого напряжения сдвига.

Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются: изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин и др.), гипоксия.

Эндотелий обеспечивает баланс противоположно действующих начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [28]. Продукция эндотелиальных факторов релаксации – таких, как *оксид азота (NO)*, простаглицлин и эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, – обеспечивает вазодилатирующую функцию эндотелия. R.V. Furchgott и J.V. Zavadzki показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия [18].

Основным механизмом стимуляции выработки NO является напряжение сдвига. Оно определяется тангенциальным давлением пристеночного слоя крови на сосудистый эндотелий и тонусом сосудов. Повышение напряжения сдвига на уровне пристеночного слоя приводит к росту синтеза NO и дилатации сосуда. Снижение напряжения сдвига вызывает обратную реакцию и запускает процесс задержки кальция внутри гладкомышечной клетки сосудистой стенки, что стимулирует гипертрофию среднего слоя оболочки сосудистой стенки, а в последующем ее ремоделирование [22]. Необходимо отметить, что *левый желудочек (ЛЖ)* несет основную гемодинамическую нагрузку в системе кровообращения для обеспечения адекватного тока крови по сосудистой системе. Адекватный сердечный выброс формирует соответствующее напряжение сдвига в сосудах. Указанный процесс обеспечивается последовательным сопряженным электрическим и механическим возбуждением и сокращением желудочков сердца.

Эндотелиальная функция (ЭФ) подвержена изменениям и может ухудшаться в зависимости от возраста, факторов риска и сопутствующих заболеваний и в случае ее ухудшения является иницирующим началом в развитии атеросклероза и *ишемической болезни сердца (ИБС)* [15].

Развитие ИБС часто сопровождается формированием у пациента устойчивой брадикардии, обусловленной предсердно-желудочковыми нарушениями проводимости, которые существенно ухудшают качество жизни, а также изменяют течение основного заболевания – ИБС, артериальная гипертензия, *хроническая сердечная недостаточность (ХСН)*, воспалительные заболевания миокарда.

Формирование устойчивой брадиаритмии

на фоне *атриовентрикулярных (АВ)* блокад 2-3 степени приводит к необходимости применения у этих пациентов хирургического метода лечения с имплантацией *электрокардиостимулятора (ЭКС)*.

В соответствии с современными рекомендациями Всероссийского научного общества аритмологов (2017 г.) имплантация постоянного кардиостимулятора проводится пациентам по I-II классу рекомендаций. Однокамерная желудочковая стимуляция в режиме «*demand*» (по требованию) (VVI) проводится при наличии АВ-блокад, когда нет необходимости поддержания АВ-синхронизации. Также этот метод может быть использован в качестве альтернативы двухкамерной стимуляции у пациентов с АВ-блокадой в особых клинических ситуациях (обездвиженные пациенты, невозможность сосудистого доступа) [4].

Данные литературы свидетельствуют об увеличении числа проведенных операций, связанных с имплантацией ЭКС, при этом 40% из них занимают операции с установкой однокамерного ЭКС [2]. Следует отметить, что в зависимости от видов нарушения проводимости, при имплантации однокамерных устройств чаще устанавливаются электроды в верхушке *правого желудочка (ПЖ)* [3,20].

В последние годы обсуждается вопрос о топике установки электрода в ПЖ при однокамерной ЭКС, при различной локализации которого по разному меняется ход электромеханического возбуждения по миокарду желудочков. Описаны способы установки электрода в разных отделах ПЖ (выходной тракт, септальный, апикальный отделы), при этом оказалось, что наименьшее влияние на электромеханическое ремоделирование сердца оказывает позиция электрода при фиксации в выходном тракте ПЖ [14,27].

Стимуляция верхушки ПЖ изменяет последовательность хода электрического возбуждения по желудочкам сердца, что влечет за собой изменение последовательности сокращения желудочков, тем самым влияя на биомеханику сердца. В таком случае происходит чередование активного сокращения и пассивного растяжения контралатеральных областей ЛЖ: ранне-систолическое сокращение межжелудочковой перегородки с растяжением боковой стенки ЛЖ и последующее поздне-систолическое сокращение латеральной стенки с выраженным конечно-систолическим пере-

растяжением межжелудочковой перегородки. В результате происходит пассивное смещение межжелудочковой перегородки в сторону ПЖ, ошибочно называемое «парадоксальным». Существующая последовательность деполяризации миокарда ЛЖ ведет к уменьшению длительности фазы быстрого наполнения ЛЖ, задержке сокращения ЛЖ и замедлению общей продолжительности систолического выброса из него, уменьшению времени диастолического расслабления и наполнения ЛЖ, увеличению периода предызгнания [9].

В экспериментальных исследованиях показано, что области, прилегающие к зоне стимуляции, охватываются возбуждением раньше, вследствие чего происходит их редуцированное сокращение в раннюю фазу систолы. Напротив, в сегментах, удаленных от стимуляции, к моменту прихода электрического импульса наблюдается значительное растяжение мышечных волокон, что обуславливает их последующее выраженное систолическое укорочение. Таким образом, при асинхронной электрической активации миокарда происходит перераспределение преднагрузки на различные сегменты. Результатом является неоднородность растяжения мышечных волокон перед фазой изгнания и, следовательно, силы сокращения различных сегментов ЛЖ. При количественном определении локальной механической работы продемонстрировано ее снижение до 50% от должной в зоне стимуляции и повышение до 150% в отдаленных областях. При стимуляции верхушки ПЖ наблюдалось снижение ударного объема в связи с отсутствием вклада систолы предсердий в систолу желудочков [6].

Таким образом, изменение электромеханической последовательности от распространения возбуждения до мышечного сокращения приводит к появлению имитации синдрома полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), формирование которой происходит за счет обходных путей, не связанных с системой Гиса-Пуркинье [29], замедляется распространение возбуждения в межжелудочковой перегородке. Это приводит к тому, что нижние и заднебазальные участки ЛЖ деполяризуются последними. В результате этого нарушается последовательность механического сокращения камер сердца [23].

Вследствие формирования указанных процессов возникают нарушения регионарной перфузии миокарда и локальной сократимости,

приводящие к систолической и диастолической дисфункциям, с развитием асимметричной гипертрофии ЛЖ, дилатация левых полостей сердца, что может приводить к уменьшению сердечного выброса и нарушению заполнения ЛЖ в диастолу [21].

Стимуляция верхушки ПЖ эффективна и хорошо переносится. За последнее время появились работы, свидетельствующие об отрицательном влиянии апикальной стимуляции ПЖ на функцию сердца, а именно нарастание сердечной недостаточности и появление эпизодов фибрилляции предсердий [17]. Последнее связано с тем, что нарушение электрической и механической последовательности возбуждений желудочков сердца приводит к внутривентрикулярной диссинхронии, связанной с ухудшением клинического прогноза [19].

Принято оценивать внутривентрикулярную диссинхронию (внутри ЛЖ) как механическую задержку активации отдельных стенок ЛЖ в течение правожелудочковой стимуляции, а именно межжелудочковой и латеральной (боковой) или задней стенкой ЛЖ. Данная механическая задержка активации определяется, как временное смещение между вышеуказанными стенками, составляющее 130 мсек или превышающее его [1].

Известно, что при правожелудочковой стимуляции увеличивается внутривентрикулярная диссинхрония [7,11]. По данным разных авторов среди пациентов с ЭКС диссинхрония выявляется от 35% [17] до 50% случаев [25], которая в свою очередь ухудшает структурно-функциональное состояние сердца. Наличие желудочковой диссинхронии связано с большим риском смерти у пациентов с нарастающей сердечной недостаточностью.

Необходимо указать, что современные однокамерные кардиостимуляторы работают в режиме *demand* («по требованию»). Известно, что чем больше количество нанесенных желудочковых стимулов ЭКС, тем неблагоприятнее прогноз в плане развития ХСН [26].

В последние годы появились единичные работы, в которых обсуждается влияние постоянной ЭКС на функцию эндотелия у пациентов с предсердно-желудочковыми блокадами 2-3 степени [5,8,20].

Оценка ЭФ у пациентов с имплантированными однокамерными устройствами в большинстве случаев проводилась с помощью косвенных методов, а именно определения коли-

чества метаболитов *NO* в крови и моче [5,24]. При этом следует отметить, что проведенные исследования проводились на небольшой выборке пациентов и имели различный дизайн исследования.

В работе И.Ш. Сагитова на фоне однокамерной желудочковой стимуляции с помощью метода трансторакальной импедансометрии определялась косвенным способом *эндотелий-зависимой вазодилатации* (ЭЗВД), а также степень изменения периферической гемодинамики в зависимости от ритма электрокардиостимуляции сердца. Было доказано, что у пациентов с полной АВ-блокадой ухудшается функциональное состояние сосудов. При этом при продолжительности АВ-блокады менее 6 месяцев ЭЗВД улучшалось, а более 6 месяцев – не отличалось от исходных показателей [8].

В связи с этим представляет интерес оценить ЭЗВД и ее динамику с помощью эталонной манжеточной пробы у пациентов с имплантированным однокамерным ЭКС.

В доступной литературе имеются единичные работы с использованием вышеуказанной пробы, но у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по *Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)* после установки трехкамерного ЭКС. Данные представлены в этих работах, имеют предварительный характер, поскольку выполнены на выборке от 14 [13] до 33 человек [12], что может говорить о предварительных выводах.

С учетом отсутствия в доступной литературе работ по оценке изменения ЭФ у пациентов при установке однокамерного ЭКС с желудочковой стимуляцией возникла необходимость проведения предлагаемой работы.

Цель исследования – изучить изменение эндотелиальной функции и периферического кровообращения у пациентов с нарушением атриовентрикулярной проводимости после имплантации однокамерного электрокардиостимулятора с апикальной желудочковой стимуляцией.

Материалы и методы исследования. Проведение одномоментного исследования осуществлялось на базе кардиологического, кардиореанимационного отделений и отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГКБ им. В.В. Вересаева г. Москвы. В исследовании приняли участие 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 44 до 87 лет (средний

возраст 69.9 ± 11.09), имеющие нарушение АВ проводимости сердца 2-3 степени. Средние значения систолического АД и диастолического АД составляли соответственно 143.1 ± 14.13 мм.рт.ст. и 79.06 ± 8.08 мм.рт.ст., средняя ЧСС при поступлении 51.75 ± 9.23 уд/мин. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Причиной нарушения АВ проводимости у 30 больных (93,75%) являлась ИБС, а у 2 – стойкая артериальная гипертензия. Все пациенты (100%) страдали артериальной гипертензией, у 10 (31,25%) – перенесенный острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*. У 16 человек (50%) имел место сахарный диабет 2-го типа. *Хроническая болезнь почек (ХБП)* диагностирована у 4 (12,5%).

Всем пациентам проводилась антигипертензивная терапия, включающая в себя прием блокаторов *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС), дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК), диуретиков, агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин). Большинство пациентов получали дезагрегантную, гиполипидемическую, гипогликемическую терапию.

Показания для имплантации постоянного ЭКС соответствовали общепринятым при брадиаритмиях. У 22 (68,75%) больных имела место АВ-блокада 2 степени, Мобитц II, у 12 (37,5%) – АВ-блокада 3 степени. У 4 пациентов зарегистрирована три-фасцикулярная блокада, имеющая сочетание полной двухпучковой блокады с неполной блокадой третьей ветви и формированием предсердно-желудочковой блокады 2 степени, Мобитц II. Среди них у 2 (6,25%) пациентов полная двухпучковая блокада представлена комбинацией блокады правой ножки пучка Гиса и передней ветви левой ножки пучка Гиса, а у оставшихся – БЛНПГ. В зависимости от уровня АВ-блокады, у 28 (87,5%) больных имела место проксимальная блокада, у 4 (12,5%) – дистальная. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования являлись: крупно-очаговые поражения миокарда, фибрилляция предсердий, идиопатические кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца.

По стандартной методике проводилась операция имплантации ЭКС, где электрод был проведен в полость ПЖ и фиксирован в области верхушки.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Пациенты до имплантации ЭКС (n=32)
М	18 (56,25%)
Ж	14 (43,75%)
Возраст, г	69.9±11.09
Рост, см	166,4±7,67
Вес, кг	75,69±15,88
ИМТ, кг/см ²	27.39±6.01
САД, мм рт ст	143.1±14.13
ДАД, мм рт ст	79.06±8.08
ЧСС, уд/мин	51.75±9.23
АВ-блокада 2 степени, Мобитц II	22 (68,75%)
АВ-блокада 3 степени	12 (37,5%)
Три-фасцикулярная блокада	4 (12,5%)
Проксимальные блокады	28 (87,5%)
Дистальные блокады	4 (12,5%)
ИБС	30 (93,75%)
АГ	32 (100%)
Перенесенный ОИМ без пСТ	10 (31,25%)
СД 2 типа	16 (50%)
ХБП	4 (12,5%)
Антиагреганты	22 (68,75%)
Блокатора РААС	24 (75%)
Диуретики	22 (68,75%)
Дигидропиридиновые БКК	22 (68,75%)
Агонисты I ₁ - имидазолиновых рецепторов (моксонидин)	4 (12,5%)
Гиполипидемическая терапия	26 (81,25%)
Гипогликемическая терапия	6 (18,75%)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$

Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии и скоростные показатели кровотока определяли на ультразвуковом сканере *Toshiba 690–Aplio XG* (Япония) с помощью мультисекторного линейного датчика 7,5–10 МГц по методике, описанной *D. Celermajer* и соавт. [16]. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 3–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью ЭКГ. В режиме двухмерного сканирования оценивали *внутрипросветный диаметр (D)*, *площадь сечения (S)* плечевой артерии в исходном состоянии и в фазу реактивной гиперемии. Выполняли расчет количественных показателей артериального кровотока. В триплексном режиме оценивали скоростные характеристики кровотока. Измеряли *ни-*

ковую систолическую скорость (V_{max}) кровотока, *максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed})*, усредненную по времени *максимальную скорость кровотока (V_{m peak})*, усредненную по времени *среднюю скорость кровотока (V_{m mean})*, и показатели периферического сопротивления: *индексы пульсации (PI)* и *резистентности (RI)*.

Манжеточную пробу выполняли с использованием стандартной манжеты сфигмоманометра, которую накладывали на плечо пациента для перекрытия кровотока в плечевой артерии, создавая в ней давление, превышающее систолическое на 50 мм рт. ст. в течение 5 мин. По истечении данного времени давление быстро стравливалось, проводились замеры диаметра ПА после прекращения окклюзии в фазу реактивной гиперемии с последующим вычислением процента прироста диаметра ПА. Все время проведения исследования ультразвуковой датчик располагался строго в одном положении. Датчик фиксировался с помощью специального устройства, позволяющего устанавливать датчик и руку пациента в неподвижном состоянии.

Эхокардиографию проводили с одномерной записью ЭКГ для определения показателя внутрижелудочковой диссинхронии. Данный показатель определяли по стандартной методике в М-режиме датчиком в диапазоне частот 1,5–3,0 МГц.

Объемную компрессионную осциллометрию (ОКО) проводили с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). С помощью данного устройства рассчитывали основные сосудистые показатели: *минутный объем крови (МОК, л/мин)*, *ударный объем (УО, мл)*, *скорость распространения пульсовой волны (СПВ, см/сек)*, *податливость сосудистой системы (ПСС, мл/мм.рт.ст.)*, *общее сопротивление периферических сосудов (ОПСС, дин*см⁻⁵*сек)* и *удельное сопротивление периферических сосудов фактическое (УПССф, у.е.)*.

Указанный комплекс обследований проводился пациентам исходно при поступлении в стационар и через 2 месяца после операции имплантации ЭКС.

Также через 2 месяца при повторном обследовании пациентов с помощью специального компьютера-программатора и телеметрической «головки» фиксировали количество *желудочковых стимулов (V_p, %)*, нанесенных ЭКС, и *воспринятых собственных сокращений сердца (V_s, %)*.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе *GraphPadPrism 5.0*. Данные в таблице представлены в виде медианы $M \pm SD$ (стандартного отклонения). Для проверки параметров распределения применены критерии Колмогорова-Смирнова, Д`Агостина-Пирсона и Шапиро-Уилка. Для дальнейшей обработки данных с распределением, отличающимся от нормального, применялся метод непараметрической статистики – критерий Вилкоксона. Статистически достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке работы ЭКС через 8 недель после его имплантации отмечено, что количество желудочковых стимулов составило $77,8 \pm 34,73\%$, а количество воспринятых собственных сокращений сердца составляло всего $22,2 \pm 34,73\%$. При исследовании внутрижелудочковой диссинхронии обнаружено, что исходно она составляла $0,130 \pm 0,078$ сек., а в последующем через 8 недель увеличилась до $0,159 \pm 0,082$ сек ($p < 0,3$) (табл. 2). Вероятно, усиление внутрижелудочковой диссинхронии было связано с высоким процентом желудочковой стимуляции.

Таблица 2

Динамика внутрижелудочковой диссинхронии, количество желудочковых стимулов (Vp) и воспринятых собственных сокращений сердца (Vs)

Показатели	Пациенты до имплантации ЭКС ($n=32$)	Пациенты после имплантации ЭКС через 2 месяца ($n=32$)	p
Вн/ж диссинхрония, сек	$0,130 \pm 0,078$	$0,159 \pm 0,082$	0.202
$Vs, \%$		$22,2 \pm 34,73$	
$Vp, \%$		$77,8 \pm 34,73$	

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$

При проведении пробы с ЭЗВД получены следующие результаты. Исходно у всех пациентов было отмечено снижение ЭЗВД, которая составляла $7,73 \pm 4,06\%$, через 8 недель после имплантации однокамерного ЭКС при обследовании отмечено дальнейшее снижение ЭЗВД до $5,81 \pm 3,6\%$. При сравнении динамики ЭЗВД получены данные, свидетельствующие об отчетливой тенденции к ухудшению описываемой функции у пациентов ($p=0,07$).

При оценке сосудистых параметров получены следующие результаты. Диаметр ПА не

изменялся, исходно составляя $3,633 \pm 0,73$ мм, а через 8 недель после имплантации ЭКС – $3,627 \pm 0,79$ мм. Также отмечено уменьшение площади сечения внутреннего просвета ПА, которая исходно составляла $0,13 \pm 0,048$ см², а спустя 8 недель снижалась до $0,11 \pm 0,053$ см².

По данным триплексного сканирования плечевых артерий V_{max} практически не изменялась, составляя исходно $75,51 \pm 27,49$ см/с, после лечения $75,63 \pm 23,75$ см/с. V_{ed} до операции составляла $1,76 \pm 3,18$ см/с, спустя 8 недель – $3,84 \pm 5,38$ см/с. При оценке усредненных по времени скоростей кровотока оказалось, что $V_{m peak}$ изначально составляя $11,49 \pm 5,1$ см/с, достигает $16,02 \pm 7,72$ см/с через 8 недель после операции ($p < 0,02$). $V_{m mean}$ также выросла, исходно составляя $6,29 \pm 3,54$ см/с, и достигала $9 \pm 4,57$ см/с через 8 недель. Различия в динамике были значимыми ($p < 0,02$).

Величины средних скоростей кровотока дают наиболее полное представление об истинной скорости движения частиц в сосуде. Причем величина усредненной по времени средней скорости кровотока является наиболее чувствительным параметром и изменяется уже при слабо выраженной артериальной патологии, тогда как параметры пиковых скоростей меняются при более поздней стадии патологического процесса. Степень изменения скоростных параметров кровотока прямо пропорциональна выраженности патологического процесса. На величины средних скоростей оказывает влияние функция сердца, в частности сердечный выброс, меняющийся при однокамерной электрокардиостимуляции, за счет несинхронизированных с систолой предсердий навязанных сокращений желудочков или ретроградного проведения импульса из желудочков в предсердия, что проявляется отсутствием вклада систолы предсердий в систолу желудочков, а также состояние сосудистой стенки и др. [10].

При оценке величин, отражающих степень сосудистого периферического сопротивления, обнаружено, что RI изначально составлял $0,99 \pm 0,05$, при этом через 8 недель значительно снижался до $0,95 \pm 0,07$ ($p < 0,01$). Такие же изменения касались и PI , так, если исходно он составлял $6,34 \pm 2,27$, то через 8 недель достоверно снижался до $4,68 \pm 1,76$ ($p < 0,02$) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели эндотелиальной функции, кровотока в ПА исходно и спустя 2 месяца после имплантации однокамерного ЭКС

Показатели	Пациенты до имплантации ЭКС	Пациенты после имплантации ЭКС через 2 месяца	<i>p</i>
ЭЗВД, %	7,73±4,06	5,81±3,6	0.07
<i>D</i> ПА, мм	3,633±0,73	3,627±0,79	0.56
<i>S</i> ПА, см ²	0,13±0,048	0,11±0,053	0.046
<i>V</i> _{max} , см/с	75,51±27,49	75,63±23,75	0.56
<i>V</i> _{ed} , см/с	1,76±3,18	3,84±5,38	0.106
<i>V</i> _{m peak} , см/с	11,49±5,1	16,02±7,72	0.0101
<i>V</i> _{m mean} , см/с	6,29±3,54	9±4,57	0.016
<i>PI</i>	6,34±2,27	4,68±1,76	0.011
<i>RI</i>	0,99±0,05	0,95±0,07	0.009

Примечание: данные представлены в виде *M*±*SD*

Оценка данных, полученных при проведении ОКО, показала, что наблюдается тенденция к снижению податливости сосудистой системы, которая свидетельствует об увеличении ее жесткости (табл. 4).

Таблица 4

Динамика периферического кровообращения исходно и спустя 2 месяца после имплантации однокамерного ЭКС

Показатели	Пациенты до имплантации ЭКС	Пациенты после имплантации ЭКС через 2 месяца	<i>p</i>
САД, мм рт ст	143.1±14.13	135±10,89	0,0036
ДАД, мм рт ст	79.06±8.08	77,86±5,34	0,58
ЧСС, уд/мин	51.75±9.2	63,36±4,8	<0.0001
МОК, л/мин	6,32±1,6	6,1±1,3	0,401
УО, мл	123,6±40,87	97,75±26,13	0,012
СПВ, см/сек	769,1±203,3	754,2±128,3	0,539
ПСС, мл/мм.рт.ст	2,03±0,87	1,75±0,45	0,082
ОПСС, дин*см ⁻⁵ *сек	1321±349,5	1282±459,2	0,828
УПСС-ф, у.е.	30,81±9,44	30,28±8,38	0,828

Примечание: данные представлены в виде *M*±*SD*

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Апикальная стимуляция ПЖ влечет за собой развитие внутрижелудочковой диссинхронии и усиление ее через 8 недель. Последнее, вероятно, является причиной ухудшения функции эндотелия, поскольку нарушение электро-механического сопряжения при сокращении желудочков сердца приводит к снижению сердечного выброса. Вероятно, отсутствие физиологической задержки при проведении импульса в АВ-соединении ухудшает диастолическое наполнение ЛЖ. Всё это приводит в сосудах проведения к сниженной пульсирующей деформации сосудистой стенки, обусловленной током крови, что возможно снижает ЭФ. Изменение сосудистых показателей подтверждает вышеуказанные предположения, поскольку сопровождается повышением усредненных по времени скоростей кровотока, снижением *RI*, *PI*, что косвенно может свидетельствовать о нарушении адаптации сосудистого русла к изменившимся условиям циркуляции. Прогрессирование указанного процесса, возможно, будет нарастать особенно в случаях, когда в работе ЭКС будет преобладать количество желудочковых стимулов над количеством воспринятых собственных сокращений сердца.

Дальнейшее изучение этой проблемы позволит определить динамику ЭФ, которая возможно является основополагающей в определении особенностей развития ХСН.

Выводы:

1. При имплантации однокамерного ЭКС с апикальной позицией электрода происходит отчетливое ухудшение эндотелиальной функции.

2. Имплантация однокамерного ЭКС сопровождается нарастанием степени внутрижелудочковой диссинхронии.

3. Нарушение биомеханики при сокращении ЛЖ и неоднородность систолического объема ЛЖ приводят к повышению потребности тканей в кислороде, что сопровождается увеличением скоростей кровотока и снижением *RI*, *PI*.

THE DYNAMICS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND PERIPHERAL BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS AFTER THE IMPLANTATION OF A SINGLE-CHAMBER PACEMAKER

V.A. SANAKOEVA*, M.S. RYBACHENKO**, K.V. MIKHALEV**, A.G. AVTANDILOV**

* Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education,
Barrikadnaya Str., 2/11, Moscow, 125993, Russia

** V. V. Veresayev City hospital of Department of health care of the city of Moscow,
Lobnenskaya St., 10, Moscow, 127644, Russia

Abstract. Research purpose was to evaluate the changes of endothelial function and peripheral blood circulation in patients with impaired atrioventricular conduction after the implantation of a pacemaker with single-chamber ventricular apical stimulation.

Materials and methods. The study included 32 patients between the aged of 44 to 87 with impaired second- or third-degree atrioventricular (AV) conduction. All patients underwent a single-chamber pacemaker implantation in the apical fixation of the electrode. The following investigations were carried out: heart ultrasound to detect intraventricular dyssynchrony, brachial artery ultrasound to determine blood flow parameters, reactive hyperemia breakdown, volumetric compression oscillometry. A set of surveys was conducted on admission to the hospital and 2 months after the pacemaker implantation. The number of ventricular stimuli caused by the pacemaker and the patients' own perceived heartbeats were also recorded 2 months later.

Results. Intraventricular dyssynchrony was revealed in all patients. The baseline was 0.130 ± 0.078 sec. and it amounted to 0.159 ± 0.082 sec. 8 weeks later ($p < 0.3$). Intraventricular dyssynchrony is likely to be associated with a high percentage of ventricular stimulation, which was accounted for 77.8 ± 34.73 % and the percentage of the patients' own perceived heartbeats was 22.2 ± 34.73 %. A distinct trend towards endothelial function deterioration was noted with the baseline being 7.73 ± 4.06 % and it dropped to 5.81 ± 3.6 % after 8 weeks of the pacemaker implantation ($p = 0.07$). The brachial artery diameter didn't change. There was a decrease in the cross-sectional area of its inner lumen which originally was 0.13 ± 0.048 cm² and it reduced to 0.11 ± 0.053 cm² 8 weeks later ($p < 0.05$). Blood flow speed parameters increased. At the same time indices the resistance (RI) ($p < 0.01$) and the pulse (PI) ($p < 0.02$) decreased. Vascular system flexibility also tended to decrease ($p < 0.09$).

Conclusion. 1. A distinct deterioration of endothelial function occurs in implanting a single-chamber pacemaker with the apical position of electrode. 2. Implantation of a single-chamber pacemaker is accompanied by the increase in intraventricular dyssynchrony degree. 3. Biomechanics impairment with the left ventricle reduction and systolic volume heterogeneity lead to an increase in tissue oxygen demand accompanied by blood flow velocity increase and RI, PI decrease.

Key words: cardiac pacing, intraventricular dyssynchrony, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation.

Литература

1. Голухова Е.З., Машина Т.В., Мрикаев Д.В., Гегечкори Н.Р. Оценка внутрижелудочковой асинхронии у больных ишемической болезнью сердца // Креативная кардиология. 2009. № 1. С. 54–68.
2. Дубровский И.А. Имплантация и замена кардиостимуляторов и электродов в 2014 г. 2016. URL: <http://www.elestim-cardio.ru>
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми элект-

References

1. Golukhova EZ, Mashina TV, Mrikaev DV, Gegekori NR. Otsenka vnutrizheludochkovoy asinkhronii u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Assessment of intraventricular asynchrony in patients with coronary heart disease]. Kreativnaya kardiologiya. 2009;1:54-68. Russian.
2. Dubrovskiy IA. Implantatsiya i zamena kardiostimulyatorov i elektrodov v 2014 g. [Implantation and replacement of pacemakers and electrodes to 2014]. 2016; URL: <http://www.elestim-cardio.ru> Russian.
3. Kalinin RYe, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Povarov VO. Disfunktsiya endoteliya u patsientov s implantiruemyimi serdechno-sosudistymi elektronnyimi

тронными устройствами (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. Т. 4, №3. С. 84–91.

4. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. URL: <https://vnoa.ru>

5. Костогрыз В.Б., Туровская Т.В. Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором: возможности медикаментозной коррекции блокаторами бета-адренорецепторов // Укр. мед. Часопис. 2010. Т. 5, №79. С. 81–84.

6. Кузнецова М.В., Андреев Д.А., Сыркин А.Л., Седов В.П., Самойленко И.В. Значение механизмов развития сердечной недостаточности при постоянной однокамерной электрокардиостимуляции сердца для оптимизации режима частотной адаптации // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. №8(2). С. 43–48.

7. Маринин В.А., Осадчий Ан.М., Лебедев Д.С., Курникова Е.А., Кожевников А.А., Федотов Ю.Н. Отдаленные результаты различных типов правожелудочковой стимуляции у больных с ХСН // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014. Сер. 11, Вып. 2. С. 17–27.

8. Сагитов И.Ш., Бузаев В.С., Плечев В.В., Нагаев И.А. Выбор оптимального сердечного ритма при хирургическом лечении полной атриовентрикулярной блокады // Здравоохр Башкортостана. 2004. №3 Новые технологии в хирургии. С. 174.

9. Сторожакова Г.И. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 3. 512 с.

10. Хайт Г.Я., Сохач А.Я., Павлюк Н.Н. Ультразвуковое исследование при заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Методическое пособие. Ставрополь, “СтГМА”, 2006. 223 с.

ustroystvami (obzor literatury) [Endothelial dysfunction in patients with cardiovascular implantable electronic devices (literature review)]. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2016;4(3):84-91. Russian.

4. Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoy ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv [Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable cardioverter]. 2017; URL: <https://vnoa.ru> Russian.

5. Kostogryz VB, Turovskaya TV. Osobennosti metabolizma oksida azota u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu ishemicheskoy etiologii s implantirovannym elektrokardiostimulyatorom: vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii blokatorami beta-adrenoretseptorov [Peculiarities of metabolism of nitric oxide in patients with chronic heart failure of ischemic etiology with an implanted pacemaker: possibilities of medicamentous correction of the beta-adrenoceptor]. Ukr. med. Chasopis. 2010;5(79):81-4. Russian.

6. Kuznetsova MV, Andreev DA, Syrkin AL, Sedov VP, Samoylenko IV. Znachenie mekhanizmov razvitiya serdechnoy nedostatochnosti pri postoyannoy odnokamernoy elektrokardiostimulyatsii serdtsa dlya optimizatsii rezhima chastotnoy adaptatsii [The value of the mechanisms of heart failure with constant single-chamber cardiac pacing to optimize the mode of frequency adaptation]. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2015;8(2):43-8. Russian.

7. Marinin VA, Osadchiy AnM, Lebedev DS, Kurnikova YeA, Kozhevnikov AA, Fedotov YuN. Otdalennye rezultaty razlichnykh tipov pravozheludochkovoy stimulyatsii u bolnykh s KhSN [Long-term results of various types of right ventricular stimulation in patients with CHF]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2014;11(2):17-27. Russian.

8. Sagitov ISh, Buzaev VS, Plechev VV, Nagaev IA. Vyb or optimalnogo serdechnogo ritma pri khirurgicheskom lechenii polnoy atrioventrikulyarnoy blokady [The choice of the optimal heart rate in the surgical treatment of complete atrioventricular block]. Zdravookhr Bashkortostana. 2004;3:174. Russian.

9. Storozhakova GI. Rukovodstvo po kardiologii: uchebnoe posobie v 3 t. [Manual of cardiology: textbook in 3 volumes]. Storozhakova G.I., Gorbachenkova A.A. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; T. 3. Russian.

10. Khayt GYa, Sokhach AY a, Pavlyuk NN. Ultrazvukovoe issledovanie pri zabo levaniyakh organov bryushnoy polosti i zabryushinnogo prostranstva: Metodicheskoe posobie [Ultrasound examination in diseases of the abdominal cavity and retroperitoneal

11. Чикин Н.С., Яныбаева Л.Ч., Баранович В.Ю., Максимкин Д.А., Костикова О.В., Файбушевич А.Г. Эффективность электрокардиостимуляции межжелудочковой перегородки у больных с брадиаритмиями // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16, № 4. С. 98–100.
11. Chikin NS, Yanybaeva LCh, Baranovich VYu, Maksimkin DA, Kostikova OV, Faybushevich AG. Efektivnost elektrokardiostimulyatsii mezhzheludochkovoy peregorodki u bolnykh s bradiaritmiyami [The effectiveness of the pacing of the interventricular septum in patients with bradiaritmii]. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke*. 2014;16(4):98-100. Russian.
12. Akar J.G., Al-Chekakie M.O., Fugate T. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy // *Heart Rhythm*. 2008. Vol. 5(9). P. 1229–1235.
12. Akar JG, Al-Chekakie MO, Fugate T. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2008;5(9):1229-35.
13. Al-Chekakie M.O., Gavigan T., Martin B. Response to biventricular pacing is associated with improvement in endothelial function // *Circulation*. 2006. Vol. 114(18). P. 718.
13. Al-Chekakie MO, Gavigan T, Martin B. Response to biventricular pacing is associated with improvement in endothelial function. *Circulation*. 2006;114(18):718.
14. Alhous M.H., Small G.R., Hannah A., Hillis G.S., Broadhurst P. Impact of temporary right ventricular pacing from different sites on echocardiographic indices of cardiac function // *Europace*. 2011. №13 (12). P. 1738–1746.
14. Alhous MH, Small GR, Hannah A, Hillis GS, Broadhurst P. Impact of temporary right ventricular pacing from different sites on echocardiographic indices of cardiac function. *Europace*. 2011;13(12):1738-46.
15. Burnett JC. Jr. Coronary endothelial function in health and disease // *Drugs*. 1997. Vol. 53. № 1. P. 20–29.
15. Burnett JCr. Coronary endothelial function in health and disease. *Drugs*. 1997;53(1):20-9.
16. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound // *J Cardiovasc Pharm* 1992. №32. P. 29–32.
16. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharm*. 1992;32:29-32.
17. Delgado V., Tops L.F., Trines S.A., Zeppenfeld K., Marsan N.A., Bertini M., Holman E.R., Schalij M.J., Bax J.J. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics // *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009. № 2(2). P. 135–145.
17. Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Marsan NA, Bertini M, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(2):135-45.
18. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980. №288 (5789). P. 373–376.
18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
19. Inoue K., Okayama H., Nishimura K. Right ventricular septal pacing preserves global left ventricular longitudinal function in comparison with apical pacing: analysis of speckle tracking echocardiography // *Circ J*. 2011. №75(7). P. 1609–1615.
19. Inoue K, Okayama H, Nishimura K. Right ventricular septal pacing preserves global left ventricular longitudinal function in comparison with apical pacing: analysis of speckle tracking echocardiography. *Circ J*. 2011;75(7):1609-15.
20. Krishnamoorthy S., Khoo C.W., Lim H.S., Lip G.Y. Predictive value of atrial high-rate episodes for arterial stiffness and endothelial dysfunction in dual-chamber pacemaker patients // *Eur J Clin Invest*. 2014. № 44(1). P. 13–21.
20. Krishnamoorthy S, Khoo CW, Lim HS, Lip GY. Predictive value of atrial high-rate episodes for arterial stiffness and endothelial dysfunction in dual-chamber pacemaker patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):13-21.

21. Lieberman R. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction // *J Am Coll Cardiol*. 2006. №48. P. 1634–1641.
22. Papaioannou T.G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods // *Hellenic J Cardiol*. 2005. №46 (1). P. 9–15.
23. Peschar M. de Swart H., Michels K.J., Reneman R.S., Prinzen F.W. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts // *J Am Coll Cardiol*. 2003. №41. P. 1218–1226.
24. Rubaj A., Ruciński P., Rejdak K., Oleszczak K., Duma D., Grieb P., Kutarski A. Biventricular versus right ventricular pacing decreases immune activation and augments nitric oxide production in patients with chronic heart failure // *Eur J Heart Fail*. 2006. №8. P. 615–620.
25. Schmidt M. Evidence of left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular pacing in patients with severe depressed left ventricular ejection fraction // *Europace*. 2007. №9. P. 34–40.
26. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A., Greenspon A.J., Freedman R.A., Lee K.L., Lamas G.A. MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction // *Circulation*. 2003. №107 (23). P. 2932–2937.
27. Vancura V., Wichterle D., Melenovsky V., Kautzner J. Assessment of optimal right ventricular pacing site using invasive measurement of left ventricular systolic and diastolic function // *Europace*. 2013. №15(10). P. 1482–1490.
28. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // *N Engl J Med*. 1990. № 323(1). P. 27–36.
29. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008. № 19(2). P. 114–122.
21. Lieberman R. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1634-41.
22. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(1):9-15.
23. Peschar M de Swart H, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1218-26.
24. Rubaj A, Ruciński P, Rejdak K, Oleszczak K, Duma D, Grieb P, Kutarski A. Biventricular versus right ventricular pacing decreases immune activation and augments nitric oxide production in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:615-20.
25. Schmidt M. Evidence of left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular pacing in patients with severe depressed left ventricular ejection fraction // *Europace*. 2007;9:34-40.
26. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.
27. Vancura V, Wichterle D, Melenovsky V, Kautzner J. Assessment of optimal right ventricular pacing site using invasive measurement of left ventricular systolic and diastolic function. *Europace*. 2013;15(10):1482-90.
28. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323(1):27-36.
29. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(2):114-22.

УДК: 611.664

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15999

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА**

М.А. СЕРДЮКОВ, А.К. АЛЕКСАНДРОВА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д.121, Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. В последние три года в работе хирургов стала чаще встречаться такая патология как внематочный эндометриоз (экстрагенитальный). Анализируя собственный опыт, нами было выявлено, что одной из причин возникновения экстрагенитального эндометриоза является операция кесарева сечения. При этом в большинстве случаев оперативное родоразрешение осуществлялось доступом по Пфанненштилю. Установлено, что экстрагенитальный эндометриоз чаще всего поражает послеоперационный рубец и представляет собой эндометриоподобное разрастание ткани, локализованное вне пределов обычного расположения эндометрия, которое по своим морфологическим признакам сходно со слизистой полости матки. Клинические проявления эндометриоза послеоперационного рубца отличаются от иных форм этого заболевания, как симптомами, так и особенностями течения. По нашим данным первые признаки эндометриоза послеоперационного рубца начинают беспокоить женщин, перенёвших кесарево сечение доступом по Пфанненштилю уже спустя 1,5-2 года. Верификация данного диагноза хирургом, является основанием для решения вопроса об оперативном удалении опухолевидного образования в области рубца. Результаты выполненного нами хирургического лечения эндометриоза послеоперационного рубца показали, что эндометриодные узлы в послеоперационных рубцах могут прорасти в ткани апоневроза и доходить до мышечного слоя. Такая локализация эндометриодных узлов обеспечивает их обильное периферическое питание, а в процессе дальнейшего прогрессирования эндометриоза послеоперационного рубца формирует у женщин специфическую клиническую картину: боли усиливающиеся во время менструального цикла, увеличение и рост узлов, болезненность при пальпации.

Ключевые слова: эндометриоз послеоперационного рубца, кесарево сечение, локализация, образование, исследование, послеоперационный рубец.

Актуальность. Эндометриоз (ЭМ) – патологическое разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием (внутреннего слоя стенки матки) [7,8]. Наблюдается как в различных отделах половой системы, так и вне её (на брюшной стенке, слизистой мочевого пузыря, кишечника, брюшине малого таза, лёгких, почках и др. органах). Проявление ЭМ зависит от расположения его очагов. В связи с этим ЭМ классифицируется в соответствии с его локализацией. По локализации выделяют генитальную и экстрагенитальную формы ЭМ [2]. При генитальной форме гетеротопии локализуются на внутренних половых органах, при экстрагенитальной – вне репродуктивной системы (кишечнике, лёгких, почках, послеоперационных рубцах) [1]. ЭМ является одной из причин малигнизации, однако причины развития этой патологии полностью не изучены [10].

В связи с относительно невысокой частотой встречаемости экстрагенитальной формы эндометриоза в медицинской литературе с се-

редины 20-го века практически не уделялось достаточного внимания проблеме его диагностики и лечения. Недостаточно исследованы вопросы этиологии, патогенеза, морфологии и клинических проявлений экстрагенитального ЭМ [3].

Анализ литературных данных последних лет указывает на то, что чаще всего ЭМ поражает брюшину и кишечник и, как правило, не связан с операцией кесарева сечения [15]. Общепризнанно, что среди этиологических факторов ЭМ послеоперационного рубца важная роль принадлежит нарушениям гормонального статуса женщины, напрямую связанных с сопутствующей патологией репродуктивной системы [11]. Однако, собственная хирургическая практика свидетельствует об обратном – о том, что такое хирургическое вмешательство, как кесарево сечение, способно стать одним из пусковых механизмов образования и развития экстрагенитального ЭМ. В связи с устойчивой тенденцией последних лет к расширению показаний к оперативному ро-

доразрешению и значительному увеличению количества акушерских операций, значительно чаще в практике хирургов стали встречаться и послеоперационные осложнения в форме экстрагенитального эндометриоза.

Поражение послеоперационных рубцов относится к наиболее редким формам и локализациям экстрагенитального ЭМ, поэтому все случаи его наблюдения и обсуждения результатов успешного его лечения представляют интерес для хирургического сообщества. Кроме того, эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР) после кесарева сечения, отличается от иных форм заболевания и симптоматикой и особенностями течения, что само по себе определяет актуальность изучения этой редкой нозологической формы.

Цель исследования – проанализировать и изучить частоту, причины и особенности клинического течения ЭМР после кесарева сечения.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено среди пациентов Астраханской области и городу Астрахани на базе хирургического отделения НУЗ Отделенческая больница на ст. Астрахань 1 ОАО «РЖД» в период с 2013 года по 2017 год. За этот период в 5 лет случаи ЭПР были выявлены всего 10 пациенток из них 8 человек – жители г. Астрахани и 2 человека – из Астраханской области. Средний возраст пациенток с экстрагенитальным ЭПР составил 30,5 лет.

Перед госпитализацией в хирургическое отделение для планового оперативного лечения ЭПР амбулаторно по направлению хирурга поликлиники всем пациенткам было проведено полное клинико-диагностические обследование, включавшее стандартные как лабораторные, так и инструментальные методы (УЗИ, КТ, МРТ). По результатам УЗИ, КТ и МРТ послеоперационного рубца определялась точная локализация, размер и экзогенность образования, уровни, глубина и границы поражения прилегающих тканей.

Плановое оперативное вмешательство по поводу ЭПР заключалось в иссечении эндометриоподобного разрастания ткани (узлов) *en bloc* в пределах здоровых тканей. В послеоперационном периоде все женщины получали одинаковое лечение: антибиотикотерапию, спазмолитики, физиопроцедуры. При выписке из стационара, в выписном эпикризе, в рекомендациях в обязательном порядке назначался препарат с комбинированными оральными кон-

трацептивами для применения в последующие 3 месяца после операции.

Результаты и их обсуждение. Как видно из табл. 1, из 10 случаев экстрагенитального ЭМ, у 4 женщин заболевание диагностировано в возрасте 24-25 лет, 3 пациентки имели возраст 30-31 год и 3 женщины в возрасте 37, 39 и 40 лет. Гинекологический анамнез (табл. 1): по количеству родов: 1-ые – 5 человек, 2-ые – 4 человека, 3-и – 1 человек. С доступом по Пфанненштилю родоразрешение произведено у 8 пациенток, способом срединной лапаротомии – у 2 пациенток.

Таблица 1

Статистические показатели у женщин с экстрагенитальным эндометриозом послеоперационного рубца

Пациентка	Возраст	Число родов	Способ кесарева сечения	Первичное обращение
Б-я А-ва Н.А, Ист. б-зны №01215	30 лет	3	Пфанненштилю	3 года
Б-я Ам-ва Г.И, Ист. б-зны №01224	25 лет	1	Нижнесрединная лапаротомия	2 года
Б-я Дж-ва Р.М, Ист. б-зны №0132	40 года	1	Пфанненштилю	1 год
Б-я Гр-ва М.Н, Ист. б-зны №01239	39 года	1	Пфанненштилю	7 лет
Б-я П-ва В.А, Ист. б-зны №01246	37 лет	2	Пфанненштилю	1 год
Б-я В-ва И.И, Ист. б-зны №01275	31 лет	2	Пфанненштилю	3 года
Б-я Ж-ва О.И, Ист. б-зны №01277	30 лет	2	Нижнесрединная лапаротомия	1,5 года
Б-я З-ва К.Р, Ист. б-зны №01283	25 лет	2	Пфанненштилю	2 года
Б-я Ид-ва М.Н, Ист. б-зны №01285	24лет	1	Пфанненштилю	3 года
Б-я Кад-ва М.Х, Ист. б-зны №01291	24 лет	1	Пфанненштилю	7 лет

Период первичного обращения за медицинской помощью для планового оперативного лечения пришёлся на 7 лет после кесарева сечения – у 2 женщин, 6 лет – у 1, 5 лет – у 1, 3 года – у 4 человека, 2 года – у 2 пациенток. По результатам, приведённым в таблице, пациентки в возрасте от 21 года до 30 лет составил – 65%, от 30 до 40 лет – 35 %; доступ оперативного родоразрешения по Пфанненштилю – 80%, с нижнесрединной лапаротомией – 20%;

число родов пришлось на первородящих – 50%, вторые роды – 40%; третьи роды – 10% пациенток. Количество проведенных койко-дней в хирургическом отделении на плановом оперативном лечении у всех пациенток составило 4-5 дней (табл. 1).

В связи с редкостью заболевания и спецификой клинических проявлений, трудностями диагностики на ранних этапах ЭПР приводим подробное описание нескольких клинических случаев, наблюдавшихся на базе НУЗ Отделенческая больница на ст. Астрахань 1 ОАО «РЖД».

Пациентка В. 31 год, госпитализирована в хирургическое отделение с жалобами на наличие опухолевидного образования в области послеоперационного рубца после кесарева сечения, выполненного в 2009 году в экстренном порядке по акушерским показаниям (слабость родовой деятельности). При сборе анамнеза больной стало известно, что боли в области послеоперационного рубца обычно появляются накануне и во время месячных. Различные по интенсивности: от тупых ноющих до мучительных «дергающих», иногда отмечала, приступообразный характер боли, что сопровождалось тошнотой, по окончании месячных боли в области послеоперационного рубца стихали. Период лактации и грудного вскармливания продолжался до 8 месяцев, в этот период роста эндометриоидного узла больная не наблюдала. В 2011 году при прохождении профилактического осмотра по месту работы и УЗИ в послеоперационном рубце с правой стороны был обнаружен рост эндометриоидного узла. С 2011 по 2016 год больная не лечилась и за медицинской помощью не обращалась, но отмечала рост эндометриоидных узлов в данных областях, усиление болей во время менструаций. Для уточнения диагноза перед госпитализацией было проведено МРТ исследование: в апоневрозе, тесно прилегая к прямой мышце живота, определялись плотные образования неправильной овальной формы (справа до 25×42×53 мм, слева до 12×25×20 мм) с неровными чёткими контурами, несколько неоднородной структуры, средней интенсивности МР-сигнала на T1, T2, T1FS слабо повышенной на stir – эндометриоидного? фиброзного? характера. При осмотре и пальпации: в области послеоперационного рубца (разрез по Пфанненштилю 12×0,5 см, без признаков воспаления) с правого угла имеется опухолевидное образование 6×3 см болезненное, малоподвижное. Кожа

над образованием не изменена. В левом углу послеоперационного рубца имеется образование 1,5×2 см, плотное, болезненное. С диагнозом «Эндометриоз послеоперационного рубца» выполнено плановое оперативное вмешательство: в области левого и правого послеоперационного рубца, в апоневрозе, тесно прилегая к прямой мышце живота, определяются неправильно овальной формы плотные образования (справа до 2,0×4,0×5,0 см, слева до 1,0×2,0×2,0 см) с неровными чёткими контурами, несколько неоднородной структуры. На разрезе – образование серо-коричневого цвета, неправильной формы, волокнистого строения. Иссечено *en bloc* в пределах здоровых тканей.

Гистологическое исследование удалённого образования – грубоволокнистая соединительная ткань, поперечно-полосатая мышечная и жировая ткань, с разрастаниями эндометриоидной ткани, с кистозно расширенными железами, с неравномерно, беспорядочно расположенным эпителием. Послеоперационное течение гладкое. Рана зажила первичным натяжением. При контрольном осмотре – данных за рецидив заболевания через 6 и 8 месяцев нет.

Для облегчения диагностики ЭПР мы разработали анкету-опросник для пациенток с данной патологией. Анализ анкет и историй болезни, прооперированных по поводу ЭПР больных выявил, что, как правило, эти пациентки имели в анамнезе операцию кесарева сечения с разрезом по Пфанненштилю, у всех была первая группа крови. Было установлено, что в период кормления и лактации рост опухоли в послеоперационном рубце у пациенток не отмечался.

Кроме того, опрос оперированных пациенток показал, что в послеродовом периоде ни одна из них не пользовалась пероральными контрацептивными препаратами. Этот факт имеет важное патогенетическое значение, так как повышенный уровень эстрогенов, в том числе и гормональных контрацептивов тормозят процесс развития эндометриоза. Механизм лечебного действия гормональной контрацепции заключается в том, что под циклическим воздействием гормонов очаги эндометриоза теряют свою активность [14]. Применение средств контрацепции в послеродовом периоде снижает риск возникновения и развития такого заболевания как ЭПР. Из литературных данных следует, что в патогенезе эндометриоза важную роль играют не только гормональные, но и иммунные нарушения [13]. У таких пациенток

довольно часто повышен уровень пролактина, имеется нарушение функции коры надпочечников. При грудном вскармливании у женщины в передней доли гипофиза начинает вырабатываться пролактин – пептидный гормон, необходимый для осуществления лактации. Выработанный пролактин тормозит созревание яйцеклетки и овуляцию, вот почему при кормлении грудью ребёнка у женщин симптоматика эндометриоза проявляется позднее или же его не бывает [7]. Уменьшение размеров очагов эндометриоза наблюдается также во время лактации [12].

Вышеизложенные доводы подтверждает второй пример. Пациентка П., 37 лет поступила в наш стационар 21.03.17. Из анамнеза: в 2001 году резекция кисты яичника справа, 3 операции кесарева сечения из нижнесрединной лапаротомии в 2004, 2006 и 2012 году. Период лактации и грудного вскармливания детей в среднем составил от 1-3 месяцев. Средства контрацепции в послеродовом периоде не применялись. Время возникновения первых симптомов заболевания связывает с 2013 годом. В течение последних 2 лет беспокоят постоянные тянущие боли и пальпируемое образование в области рубца в нижней трети. Последний год боли усилились, образование увеличилось в размерах практически вдвое. При подробном расспросе удалось выяснить, что болевой синдром особенно усиливался перед менструациями. Наличие уплотнения и ощущение инородного образования в подкожно-жировой клетчатке в области послеоперационного рубца, усиливающийся в последнее время дискомфорт. При осмотре (рис. 1): в нижней трети послеоперационного рубца от нижнесрединной лапаротомии пальпируется плотная болезненная не смещаемая опухоль, без четких контуров, размером 5×5 см.

Результаты УЗИ: в мягких тканях передней брюшной стенки в проекции послеоперационного рубца определяется гипозоногенная структура 55×36×54 мм, васкуляризирована (рис. 2).

Дефектов в апоневрозе по ходу послеоперационного рубца не выявлено. На КТ данные УЗИ подтверждены. Данное образование расположено на правой прямой мышце живота и прорастает в апоневроз.



Рис. 1. Внешний вид передней брюшной стенки пациентки П., 37 лет, перед операцией



Рис. 2. УЗИ-признаки ЭПР у пациентки П., 37 лет, перед операцией

Больная прооперирована в плановом порядке. Эндометриоподобное образование иссечено *en bloc* в пределах здоровых тканей, и операционный материал (рис. 3) направлен на гистологическое исследование.



Рис. 3. Операционный (биопсийный) материал взят на гистологическое исследование. Макропрепарат удалённого эндометриоза передней брюшной стенки

Размер удаленного узла 5×4×5 мм с неровными чёткими контурами, несколько неоднородной структуры. На разрезе (рис. 4) образование серо-коричневого цвета, неправильной формы, без дифференцировки слоёв, наличием микрополостей ячеистого строения с инфильтратом диаметром до 40 мкм, кровоизлияниями, изменённой кровью тёмного «шоколадного цвета».

При гистологическом исследовании – эндометриоз подтверждён.



Рис. 4. Макропрепарат удалённого эндометриоидного узла в разрезе

Учитывая, что ни гормональная, ни иммунологическая теории развития ЭПР полностью не объясняют его происхождения, опыт нашей работы с такими пациентами убеждает нас придерживаться теории эндометриального происхождения ЭПР. Анализ клинического, лабораторного, инструментального (УЗИ, КТ, МРТ) и гистологического (забор операционного материала) исследования всех случаев ЭПР из практики работы НУЗ Отделенческая больница на ст. Астрахань 1 ОАО «РЖД» подтверждает эффективность и практическую значимость новых подходов к профилактике и лечению ЭПР, вытекающих из теории эндометриального происхождения. Согласно данной теории клетки эндометрия попадают в толщу рассечённых

тканей во время операции кесарева сечения, то есть манипуляции, нарушающей целостность тканей. Попадая в толщу мышц, эндометриальные клетки начинают разрастаться, формируя очаги аденомиоза. Эндометриоз обладает способностью к пенетрирующему росту в окружающие ткани, что объясняется протеолитическими свойствами его стромы. Он может прорасти слизистые оболочки, мышечную ткань, серозные оболочки, клетчатку, кожу. Эта же теория объясняет появление эндометриодных очагов в послеоперационных рубцах попаданием клеток эндометрия в рану во время оперативных вмешательств кесарева сечения при извлечении последа [4].

Как известно в акушерстве чаще всего применяется разрез по Пфанненштилю, который осуществляется в нижнем сегменте живота и производится в поперечном направлении. Данный разрез благоприятен для извлечения плода из полости матки и при выделении последа [5]. При удалении последа происходит большой выброс клеток эндометрия в послеоперационную рану, тем самым при оперативном родоразрешении по Пфанненштилю происходит более интенсивное обсеменение раны. Данный факт подтвержден нами гистологически, при заборе мазков-отпечатков во время операции. На завершающих стадиях операции производится послойное ушивание послеоперационной раны. Определенные слои ушиваются рассасывающимся материалом, а остальные для более надёжного ушивания – не рассасывающимся. Рассечение апоневроза по Пфанненштилю происходит в поперечном направлении и распространяется до перехода апоневроза прямых мышц живота в апоневроз косой мышцы живота с частичной травматизацией косой мышцы живота. При ушивании данного перехода акушерами используется наложение 1-3 Z-образных швов, чаще всего не рассасывающимися нитями. Учитывая, что послеоперационная рана ранее была обсеменена клетками эндометрия, наложение таких швов в углах раны, приводит к фиксации клеток эндометрия к мышце. Как показал наш опыт на представленных в данной работе примерах, именно в данных зонах чаще всего и развивается патологический процесс.

Из результатов нашей работы следует, что причиной аномальных инвазии клеток становится:

1. Занос клеток внутреннего слоя в область рубца происходит при врачебной манипуляции извлечения ребёнка и последа. Все эти манипуляции способствуют распространению и большому выбросу клеток эндометрия.

2. Проведение ревизии матки и диагностического выскабливания для удаления остатков долей последа с последующим выходом их в рану и брюшную полость [6].

3. Использование некачественного, не рассасывающегося шовного материала, вызывающего симптомы отторжения нитей или фиксации клеток эндометрия в послеоперационной ране.

4. Перед послойным ушиванием послеоперационной раны не проводится промывание раны асептическими и протеолитическими растворами, препятствующими дальнейшей трансплантации и прикреплению клеток эндометрия в послеоперационной ране к переходной части апоневроза.

5. В зависимости от тяжести и осложнений во время операции (микрофлора родовых путей, продолжительность безводного промежутка, разрез на матке, характер разреза, длительность операции, количество кровопотери) необходимо проводить дренирование раны [9].

Выводы. В последнее время увеличилась частота операций кесарева сечения и таким осложнением, как эндометриоз послеоперационного рубца. Анализ приведенных в работе примеров, позволяет сделать заключение, что частота встречаемости ЭПР среди пациенток в возрасте от 21 года до 30 лет составило 65%, доступ оперативного вмешательства с разрезом по Пфанненштилю составил 80%, пациентки, у которых в анамнезе были первые роды, составили 50%. Клинические примеры свидетельствуют об актуальности ЭПР. Техника проведения и несоблюдение мер профилактики во время операции кесарева сечения приводят к заносам и обсеменению клетками эндометрия операционной раны, что ведет к увеличению данной патологии. Данная тема требует более детального и дальнейшего изучения с выяснением причин образования данного процесса непосредственно в послеоперационной ране.

WAYS TO IMPROVE THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS POSTOPERATIVE SCAR

M.A. SERDYUKOV, A.K. ALEXANDROVA

Astrakhan State Medical University, Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russian

Abstract. Over the past three years, the surgeons have become more acquainted with pathologies such as extra uterine endometriosis (extra genital). According to the latest data and our study, it was found that the cause of extra genital endometriosis is the Cesarean section.

In most cases, surgical delivery is carried out by the Pfannenstiel access. It was established that extra-genital endometriosis most often affects the postoperative scar and is an endometriosis-like tissue growth that is located outside the normal endometrial location, which in its morphological features is similar to the mucosa of the uterine cavity. Clinical manifestations of the postoperative scar endometriosis (PSE) differ from other forms of this disease, both symptoms and flow peculiarities. According to our data, the first signs of endometriosis of the postoperative scar begin to disturb women after Caesarean section by Pfannenstil access after 1.5-2 years. Verification of the diagnosis of the surgeon is the basis for resolving the issue of prompt removal of tumor-like formation in the scar area. The results of our surgical treatment of endometriosis of the postoperative scar showed that endometriotic nodes in postoperative scars can germinate in the tissue of the aponeurosis and reach the muscular layer. Such localization of the endometrioid nodes ensures their abundant peripheral nourishment, and in the process of further progression of endometriosis of the postoperative cicatrix forms in women a specific clinical picture: pains worse during the menstrual cycle, enlargement and growth of the nodes, tenderness in palpation.

Keywords: postoperative scar endometriosis (PSE), caesarean section (CS), localization, formation, investigation, postoperative scar.

Литература

References

1. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И. Диагностика эндометриоза // В кн.: «Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии». М.: ГЭОТАР- Медия, 2012. С. 409–451.
2. Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза // Проблемы репродукции. 2006. №5. С. 11–16.
3. Андреева Е.Н. Распространенные формы генитального эндометриоза: медико-генетические аспекты, диагностика, клиника, лечение и мониторинг больных. Дисс. д.м.н. М., 1997. 333 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозидная болезнь. С.-Петербург: Н-Л, 2002. 460 с.
5. Волчков В.А., Страшнов В.И. Актуальность исследования и лечения болевых синдромов. Обзор материалов по изучению боли // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. С.-Петербург: СПбГМУ, 2001. С. 16–19.
6. Гаврилова Т.Ю. Аденомиоз: патогенез, диагно-

1. Adamyan LV, Demidov VN, Gus AI. Diagnostika ehndometrioza. V kn.: «Luchevaya diagnostika i terapiya v akusherstve i ginekologii» [Diagnosis of endometriosis. In the book.: "Radiation diagnosis and therapy in obstetrics and gynecology"]. Moscow: GEHOTAR- Mediya; 2012. Russian.
2. Adamyan LV, Osipova AA, Sonova MM. EHvolyuciya gormonal'noj terapii ehndometrioza [Evolution of hormonal therapy of endometriosis]. Problemy reprodukcii. 2006;5:11-6. Russian.
3. Andreeva EN. Rasprostranennyye formy genital'nogo ehndometrioza: mediko-geneticheskie aspekty, diagnostika, klinika, lechenie i monitoring bol'nykh [Common forms of genital endometriosis: medical genetic aspects, diagnosis, clinic, treatment and monitoring of patients] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1997. Russian.
4. Baskakov VP. EHndometrioidnaya bolezn' [Endometrioid disease]. S.-Peterburg: N-L; 2002. Russian.
5. Volchkov VA, Strashnov VI. Aktual'nost' issledovaniya i lecheniya bolevykh sindromov. Obzor materialov po izucheniyu boli [Relevance of research and treatment of pain syndromes. Review of materials for the study of pain]. Aktual'nye problemy anesteziologii, reanimatologii i intensivnoy terapii. S.-Peterburg: SPbGMU; 2001. Russian.
6. Gavrilova TYU. Adenomioz: patogenez, diagnostika,

стика, лечение, методы реабилитации: автореф. дисс. д.м.н. М., 2007. 43 с.

7. Гаспарян С.А. Инфильтративная форма генитального эндометриоза: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации, отдаленные результаты. Автореф. дисс. д.м.н. М., 2002. 52 с.

8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.

9. Зубкова С.М. Гидротерапия. В кн.: Физиотерапия и курортология / Под ред. В.М. Боголюбова. М.: БИНОМ, 2008. книга 1. С. 85–104.

10. Иванов Е.М., Кнышова В.В. Наружное применение минеральных ванн. В кн.: Физиотерапия и курортология. / Под ред. В.М. Боголюбова. М.: БИНОМ, 2008. книга 1. С. 70–84.

11. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозидная болезнь. Гинекология: Руководство для врачей. / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. М.: Литера, 2008. 840 с.

12. Коган Е.А., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Способ прогнозирования рецидива эндометриозидной кисты яичника // Патент на изобретение G01N33/573 (2006.01), 2005.

13. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медикум. 2012. № 4. С. 74–79.

14. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики // Гинекология. 2008. № 5. С. 74–79.

15. Уханова Ю.Ю., Дикарёва Л.В., Шварёв А.К., Аюпова А.В. Инновационный Подход к диагностике быстрорастущей миомы матки // В помощь практическому врачу. Астраханский медицинский журнал. 2015. №3. С. 106–107.

lechenie, metody rehabilitacii [Adenomyosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation methods] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2007. Russian.

7. Gasparyan SA. Infil'trativnaya forma genital'nogo ehndometrioz: patogenez, diagnostika, lechenie, metody rehabilitacii, otdalennye rezul'taty [Infiltrative form of genital endometriosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation methods, long-term results] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.

8. 8Davydov MI, Aksel' EM. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii i stranakh SNG v 2002 godu [Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2002]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenstvo; 2011. Russian.

9. Zubkova SM. Gidroterapiya. V kn.: Fizioterapiya i kurortologiya. Pod red. V.M. Bogolyubova [Hydrotherapy. In the book.: Physiotherapy and balneology. Under the ed. V. M. Bogolyubov]. Moscow: BINOM; 2008. Book 1. Russian.

10. Ivanov EM, Knyshova VV. Naruzhnoe primenenie mineral'nykh vann. V kn.: Fizioterapiya i kurortologiya. Pod red. V.M.Bogolyubova [External use of mineral baths. In the book.: Physiotherapy and balneology. Ed. by V. M. Bogolyubov]. Moscow: BINOM; 2008. Book 1. Russian.

11. Kira EF, Cvelev YUV. EHndometrioidnaya bolezni'. Ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.N. Serova, E.F. Kira [Kira TA, Tsvelev SE. Endometrioid disease. Gynecology: a guide for physicians. Under the editorship of VN Serova, EF Kira]. Moscow: Litera; 2008. Russian.

12. Kogan EA, Sidorova IS, Unanyan AL; inventors. Sposob prognozirovaniya recidiva ehndometriozidnoj kisty yaichnika [A method for predicting recurrence of ovarian endometrioid cyst]. Russian Federation patent RU G01N33/573 (2006.01); 2005. Russian.

13. Kolotovkina AV, Kalinina EA, Kogan EA. Morfofunkcional'nye osobennosti ehndometriya u bol'nykh ehndometriozassociirovannym besplodiem (obzor literatury) [Morphological and functional features of the endometrium in patients with endometriosis-associated infertility (review of literature)]. Konsilium medikum. 2012;4:74-9. Russian.

14. Kuznecova IV. EHndometrioz: patofiziologiya i vybor lechebnoj taktiki [Endometriosis: pathophysiology and choice of treatment tactics]. Ginekologiya. 2008;5:74-9. Russian.

15. Ukhanova YUYU, Dikaryova LV, SHvaryov AK, Ayupova AV. Innovacionnyj Podkhod k diagnostike bystrorastushchej miomy matki [Innovative approach to the diagnosis of fast-growing uterine fibroids]. V pomoshch' prakticheskomu vrachu. Astrakhanskij medicinskij zhurnal. 2015;3:106-7. Russian.

**ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ЧАСТОТУ И СКОРОСТЬ РАЗВИТИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Д.В. КОМЗИН*, Е.М. ЛОКТИН*, А.Н. ШМАКОВ**, Т.С. ФЛЯГИН*, В.Ю. РОГОВСКИХ*, В.Н. КОХНО**

*МБУЗ НСО Городская Клиническая Больница №2, Ул. Ползунова 21, г. Новосибирск, 630051, Россия,
e-mail: DanKo-1977@yandex.ru,

**Новосибирский Государственный Медицинский Университет, Красный проспект 52, г. Новосибирск,
630091, Россия, e-mail: kair2007@mail.ru

Аннотация. В работе исследуется актуальность выбора респираторной тактики ведения у реанимационных пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Способ обеспечения искусственных дыхательных путей считается одним из ключевых звеньев интенсивной терапии, влияющим на исход лечения и вероятность развития осложнений, связанных с оказанием интенсивной помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Неблагоприятные исходы у реанимационных пациентов, переживших острейший период острого нарушения мозгового кровообращения зачастую связаны с развитием септических осложнений на фоне искусственной вентиляции легких. Нозокомиальная пневмония, ассоциированная с необходимостью искусственной вентиляции лёгких, является одним из фатальных осложнений для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. С третьих суток искусственной вентиляции лёгких пациенты распределены в три группы по способу обеспечения проходимости дыхательных путей (интубация трахея, методика инвазивной традиционной трахеостомии, методика транскутанной дилатационной трахеостомии). Доказано, что метод наложения транскутанной дилатационной трахеостомы можно считать методом выбора для создания искусственных дыхательных путей, поскольку он уменьшает частоту и скорость развития нозокомиальной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Результаты подтверждены исследованиями пресепсина у пациентов в выделенных группах.

Ключевые слова: пожилые пациенты, острое нарушение мозгового кровообращения, дилатационная транскутанная трахеостомия, нозокомиальная пневмония, пресепсин, летальность.

Введение. Большинство пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) имеют свою специфику. Чаще всего это люди пожилого и старческого возраста, имеющие сниженные ресурсы организма, различную сопутствующую сердечно-сосудистую, эндокринную патологию, недостаточную напряжённость противоинфекционного иммунитета, сниженные возможности поддержания агрегатного состояния. Большинство неблагоприятных исходов у реанимационных пациентов, переживших острейший период ОНМК, связано с развитием нозокомиальной пневмонии [6,9], ассоциированной с необходимостью искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Стремление избежать развития нозокомиальной ИВЛ-ассоциированной пневмонии является причиной двух антагонистических стратегий обеспечения внешнего дыхания при ОНМК. Первая стратегия – ранняя интубация трахеи и начало ИВЛ при нарастании признаков острой цереб-

ральной недостаточности, не дожидаясь появления дыхательной недостаточности [1]; вторая – интубация трахеи и ИВЛ рассматриваются как вынужденные меры, к которым следует прибегать только при декомпенсации функций внешнего дыхания, в том числе – исчезновения нейрореспираторного драйва [4]. Решения, связанные с подбором оптимальных параметров ИВЛ, хорошо изучены и сегодня не являются серьезной проблемой [7]. Риск инфекционных осложнений обусловлен, прежде всего, самим фактом создания искусственных дыхательных путей [3,6]. Преимущество, безусловно, принадлежит трахеостомическим канюлям, улучшающим биомеханику дыхания и условия для эффективной санации трахеобронхиального дерева по сравнению с использованием относительно длинных эндотрахеальных трубок [2]. Однако не всеми авторами переход с дыхания через эндотрахеальную трубку на дыхание через трахеостомическую канюлю признаётся

необходимым [8]. Работы, сравнивающие достояние и недостатки различных методик доступа для наложения трахеостомических канюль, немногочисленны и, как правило, субъективны [2,5]. Нам представилось актуальным исследование, направленное на выявление связи частоты и скорости развития нозокомиальной пневмонии со способом обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ.

Цель исследования – выявление связи искусственных дыхательных путей с частотой и скоростью развития нозокомиальной ИВЛ-ассоциированной пневмонии, влияющей на конечный результат интенсивной терапии у пожилых людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Материалы и методы исследования. Проспективное клиническое исследование с рандомизацией блочным методом выполнено в 2012-2015 годах на базе отделения анестезиологии и реанимации городской клинической больницы №2 г. Новосибирска. *Критерии включения* в исследование: наличие у пациента ОНМК, требующего ИВЛ не менее 7 суток; возраст не менее 50 лет. *Критерии исключения:* летальный исход до седьмых суток наблюдения (два пациента); экстубация до седьмых суток наблюдения (один пациент); возраст менее 50 лет (двое). Продолжительность наблюдения – 7 суток с момента интубации трахеи. После применения критериев исключения сформировано три группы пациентов. В группу I (31 участник) вошли пациенты, которым поддержание проходимости дыхательных путей обеспечивалось продлённой интубацией трахеи, поскольку трахеостомия была невозможна по объективным причинам. Эта группа рассматривалась как группа сравнения. Решение о трахеотомии или транскутанной дилатационной трахеостомии принимали к исходу третьих суток ИВЛ. Эти пациенты распределены в группы II и III путём рандомизации блочным методом (блоки по 4). Пациентам группы II (30 человек) к началу четвёртых суток ИВЛ выполнена трахеотомия обычным хирургическим способом; пациентам группы III (30 человек) к началу четвёртых суток ИВЛ выполнена дилатационная транскутанная трахеотомия. В каждой группе выделено по две подгруппы: «а» – заболевание закончилось благоприятно, то есть, переводом в профильное отделение с последующей выпиской из стационара; «б» – летальный исход (госпитальная летальность). Как

видно, наименьшая частота неблагоприятного исхода отмечается в группе III, что подтверждается точным двусторонним критерием Фишера: при сравнении групп I и II $p=0,446$; при сравнении групп II и III $p=0,01$ (поправка Бонферрони учтена). Характеристики участников приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики пациентов в выделенных группах

Показатели	Группа I (N=31)		Группа II (N=30)		Группа III (N=30)	
	a	b	a	b	a	b
Численность	13	18	16	14	26	4
Гендерное отношение «м : ж»	1.17	1.25	2.2	1.3	1.2	1.0
Возраст 50-59 лет	4	1	0	3	0	0
Возраст 60-69 лет	2	8	2	1	5	2
Возраст 70-79 лет	7	9	14	10	21	2

Этапы исследования: 1 – первые сутки после интубации трахеи; 2 – третьи сутки наблюдения в ОРИТ (до наложения трахеостомы пациентам из групп II и III); 3 – пятые сутки наблюдения, то есть, вторые сутки после наложения трахеостом пациентам групп II и III; 4 – седьмые сутки наблюдения в ОРИТ и, соответственно, трое суток после наложения трахеостом пациентам групп II и III. Протокол интенсивной терапии во всех группах соответствовал требованиям ведения инсульта, принятым МинздравСоцРазвития 10 февраля 2005 г. Оксигенационную функцию лёгких оценивали по индексу Горовица (PaO_2/FiO_2). Выраженность и скорость нарастания воспалительной реакции на внутримозговой дефект, инородное тело в трахее и присоединение инфекции регистрировали по концентрации *пресепсина* (ПС) – N-концевого фрагмента рецепторов макрофагов «CD14» (*sCD14 ST*) по стандартной методике *PATHFAST*. Результаты приведены в табл. 2, 3. Диагноз нозокомиальной пневмонии (табл. 4) подтверждали оценкой по Шкале клинической оценки инфекций легких (*Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS*) по *Pugin et al.* (2008 год), проведением контрольной рентгенографии, контроля общего анализа крови, измерение газов крови. Результаты представлены в виде « $M \pm \sigma$ ». Поскольку распределение, согласно критерию Шапиро-Уилкса, не соответствовало нормальному, для математической обработки результа-

Таблица 2

Динамика концентрации пресепсина (пг/мл) в выделенных подгруппах на этапах исследования ($M \pm \sigma$)

Подгруппы	Этапы исследования			
	1.	2.	3.	4.
Ia	391±0.0001	507±87.8*	544±113.5*	579±179*
Ib	383±35.8	534±76.6*	930±143*!	1380±245*!
IIa	395±12.4	490±93.4*	519±80.1*	511±110*
IIb	402±23.5	523±70.2*	910±64.9*!	1247±282*!
IIIa	390±20.9	476±64.6*	565±128*!	541±148*
IIIb	402±24.2	543±95.4*	981±70.4*!	1680±132*!

Примечание: * – статистически значимое отличие от значения признака на первом этапе; ! – для этапов 3 и 4 статистически значимое отличие от значения признака на предыдущем этапе ($p < 0.05$; критерий Крускала – Уоллиса; критерий множественного сравнения Дана)

тов использовали: для межгрупповых сравнений – критерий Манна-Уитни, для внутригрупповой оценки динамики – критерий Вилкоксона, для множественных сравнений – критерий Крускала-Уоллиса с уточнением по критерию Дана. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Поскольку все пациенты на первых двух этапах находились в одинаковых условиях ухода и не имели различий в составе и объёме терапии, сравнения исследуемых показателей на этапах 1 и 2 проведены для исключения влияния возможных исходных различий на последующую летальность. Как видно из табл. 2, во всех подгруппах показатель уровня ПС на втором этапе обнаружил статистически значимое отклонение от исходных значений. При сравнении внутри каждой группы показателей в подгруппах «a» и «b» по критерию Манна-Уитни статистически значимых различий на первом и втором этапах не получено. Для индекса « PaO_2/FiO_2 » (табл. 3) отмечена такая же закономерность, при этом ни в одном случае индекс не снижался до 200 мм.рт.ст. Таким образом, через трое суток после интубации трахеи, выделенные группы и подгруппы внутри их продемонстрировали репрезентативность и однородность.

На следующих этапах появились отличия результатов. Уровень ПС в подгруппах «b» на этапах 3 и 4 был значительно выше, чем в подгруппах «a» (для группы I $p=0.000$, для группы II $p=0.000$, для группы III $p=0.001$). На этапе 4 у всех пациентов из подгрупп «b» концентрация ПС в плазме превышала 1000 пг/мл, а у пациентов из подгрупп «a» такое повышение показателя являлось казуистикой (у одного пациента из группы I и у одного из группы III).

На этапе 3 значения индекса « PaO_2/FiO_2 » были существенно ниже в подгруппах «b» в сравнении с подгруппами «a» (в группе I $p=0.000$; в группе II $p=0.01$, в группе III $p=0.034$), однако критические значения менее 200 мм.рт.ст отмечались в единичных случаях (у троих пациентов в группах I и II, у двоих в группе III). На этапе 4 для всех пациентов из подгрупп «b» индекс снижался ниже 200 мм.рт.ст и становился неуправляемым, а в подгруппах «a» стабилизировался на уровне предыдущего этапа (для всех групп $p=0.000$). Динамика исследуемых уровней ПС (табл. 2), индекса Горовица (табл. 3) выглядела следующим образом.

Баллы шкалы CPIS фиксировали на этапах 2 (начало четвёртых суток после интубации трахеи, в группах II и III до наложения трахеостом) и 4 (седьмые сутки наблюдения, для группы I совпадает с длительностью стояния эндотрахеальной трубки, для групп II и III – трое суток после замены эндотрахеальных трубок на трахеостомические канюли). Второй этап использован в качестве исходного. На этапе 2 ни у одного пациента не набралось 7 баллов по CPIS, однако в подгруппах «b» оценки были значимо выше, чем в подгруппах «a» (в группе I – $p=0.000$; в группе II – $p=0.003$; в группе III – $p=0.001$). На этапе 4 у всех пациентов с неблагоприятным конечным результатом лечения (подгруппы «b») оценка превышала 7 баллов, а у пациентов из подгрупп «a» оценка не превышала 5 баллов, то есть, оценка 7 баллов определяла исход. При сравнении на 4 этапе количества пациентов в группах с оценкой по «CPIS» 7 и более баллов по критерию χ^2 оказалось, что статистически значимой разницы между группами I и II нет ($\chi^2=0,403$; $p=0,526$), а между группами II и III различие значимое ($\chi^2=6,429$; $p=0,011$, поправка Бонферрони учтена). Различия оценок между подгруппами по критерию Манна – Уитни были статистически значимы (в группе I – $p=0.000$; в группе II – $p=0.000$; в группе III – $p=0.002$). Показатели приведены в табл. 4.

Таблица 3

Динамика индекса « PaO_2/FiO_2 » (мм.рт.ст) в выделенных подгруппах на этапах исследования ($M \pm \sigma$)

Подгруппы	Этапы исследования			
	1.	2.	3.	4.
Ia	246±2.21	243±3.25*	243±3.01*	242±1.66*
Ib	243±1.89	234±19.6*	230±17.7*	190±7.64*!
IIa	242±13.5	231±22.3*	238±17.6	239±11.6
IIb	246±2.37	232±20.6*	238±12.8	190±0.83*!
IIIa	246±2.2	242±10.1*	241±9.93	242±2.03
IIIb	245±2.89	230±25.5*	221±39.7	183±15.4*!

Примечание: * – статистически значимое отличие от значения признака на первом этапе; ! – для этапов 3 и 4 статистически значимое отличие от значения признака на предыдущем этапе ($p < 0.05$; критерий Крускала – Уоллиса; критерий множественного сравнения Дана)

Таблица 4

Баллы шкалы CPIS в подгруппах выделенных групп на этапах наблюдения 2 и 4 ($M \pm \sigma$)

Подгруппы	Баллы CPIS, этап 2	Баллы CPIS, этап 4
Ia	1.46±0.967	3.46±1.39*
Ib	3.5±1.689!	9.44±1.79*!
IIa	1.69±1.014	3.25±1.0*
IIb	3.07±1.269!	9.5±1.951*!
IIIa	1.54±0.859	3.54±1.772*
IIIb	4.25±0.957!	9.5±2.38!

Примечание: * – статистически значимое отличие от значения признака на первом этапе (критерий Вилкоксона; $p < 0.02$). ! – статистически значимое отличие от подгруппы «a» на данном этапе, критерий Манна – Уитни, комментарий в тексте)

Из полученных результатов следует, что, независимо от способа обеспечения проходимости дыхательных путей, у пожилых пациентов с ОНМК уже к третьим суткам искусственной вентиляции лёгких уровень ПС в плазме свидетельствовал о возможности сепсиса. К пятым суткам наблюдения концентрация ПС продолжала повышаться, при этом быстрее и выше нарастали значения показателя у пациентов с последующим неблагоприятным исходом, превышая 500 пг/мл у всех пациентов из подгрупп «b». К седьмым суткам ИВЛ для всех пациентов с последующим неблагоприятным исходом были характерны значения ПС более 1000 пг/мл, что соответствовало высокому риску тяжёлого сепсиса и септического шока. Манифестным проявлением сепсиса являлась пневмония. Сроки развития пневмонии колебались от начала третьих суток ИВЛ до середины пятых суток ИВЛ. Снижение оксигенирующей способно-

сти лёгких (индекса « PaO_2/FiO_2 ») до значений менее 200 мм.рт.ст и повышение оценки по шкале CPIS до 7 и более баллов отражало высокий риск летального исхода к 3 этапу наблюдения, а к 4 этапу ассоциировалось с абсолютной вероятностью летального исхода. Этап 3 (вторые сутки после наложения трахеостомы) в нашем исследовании явился, по существу, точкой отсечения (*cut-off*) вероятности летального исхода, близкой к 100%. При попытке использовать значение уровня ПС ≥ 500 пг/мл на этапах 2 и 3 в качестве предиктора повышения оценки по CPIS до 7 и более баллов, оказалось, что на этапе 2 чувствительность этого теста для группы I составила 0.58, для группы II – 0.57, и для группы III – 0.33. На этапе 3 чувствительность для всех групп составила 1.0 при специфичности 0.78, что позволяло предвидеть развитие пневмонии за 2-3 суток до появления рентгенологической симптоматики на основании уровня пресепсина не менее 500 пг/мл. Общая частота развития нозокомиальной пневмонии составила 39% от общего числа пациентов. Пневмония в группах I и II развилась не только со сравнимой частотой (46 и 41% соответственно), но и в одинаковые временные интервалы. В группе I медиана регистрации пневмонии 4 суток (минимум 2, максимум 6); в группе II медиана 5 суток (минимум 2, максимум 7). Сроки практически идентичны ($p=0,695$). В III группе медиана составила 8 суток (минимум 3, максимум 9), что по критерию Манна-Уитни существенно больше, чем в группе II ($T=1144,0$; $p=0,000$). Таким образом, транскутанная дилатационная трахеостомия продемонстрировала преимущество перед трахеостомией, выполняемой по обычной хирургической методике.

Выводы:

1. Непосредственной причиной смерти пожилых людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по преимуществу является нозокомиальная пневмония.
2. Тяжесть пневмонии и ассоциированного с ней риска летального исхода у пожилых людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения обусловлена не столько искусственной вентиляцией лёгких, сколько искусственными дыхательными путями.
3. В группе с использованием чрезкожной трахеостомии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения произошло уменьшение уровня воспалительного ответа, выражающегося в динамике одного из основных

маркеров сепсиса (пресепсина). Повышение уровня пресепсина до 500 пг/мл и выше к 2 суткам после наложения трахеостомы позволяло прогнозировать начало ВАП до рентгенологического подтверждения.

4. Транскутанную дилатационную трахеостомию можно считать способом выбора обес-

печения искусственных дыхательных путей у пожилых пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, нуждающихся в респираторной терапии, и рассматривать эту методику как способ профилактики нозокомиальной пневмонии у пациентов данного профиля.

THE INFLUENCE OF ARTIFICIAL RESPIRATORY WAYS ON FREQUENCY AND THE SPEED OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA DEVELOPMENT IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION

D.V. KOMZIN, E. M. LOKTIN, A. N. SHMAKOV, T.S. FLYAGIN, V. Y. ROGOVSKIИ, V.N. KOHNO

*City Clinical Hospital №2, Polzunov Str., 21, Novosibirsk, 630051, Russia, e-mail: DanKo-1977@yandex.ru,

**Novosibirsk State Medical University, Krasny Av., 52, Novosibirsk, 630091, Russia, e-mail: kair2007@mail.ru

Abstract. In this paper, relevance of choice tactics of respiratory support of patients in ICU with cerebrovascular accidents is studied. The method of providing artificial respiratory ways is considered one of the key links in intensive care, affecting the outcome of treatment and the likelihood of complications associated with providing intensive care to patients with acute disorders of the cerebral circulation. Adverse outcomes ICU patients who survived the acute period of cerebrovascular accident are often associated with the development of septic complications in the presence mechanical ventilation. Nosocomial pneumonia associated with necessity for mechanical ventilation is one of the fatal complications for patients with stroke. After third day of ventilation, the patients are divided in three groups according to the method airway (intubation of the trachea, the technique of invasive traditional tracheostomy and the technique of the transcutaneous dilatational tracheostomy). It is proved that the method of imposing transcutaneous dilatational tracheostomy can be considered as a method of choice for the creation of artificial airway since it reduces the frequency and rate of development nosocomial pneumonia in patients with cerebrovascular accidents. The results are confirmed by studies of presepsin in selected groups.

Keywords: elderly patients, acute disturbance of cerebral circulation, dilatational transcutaneous tracheostomy, nosocomial pneumonia, presepsin, lethality.

Литература

1. Баишев С.Н., Кондратьев А.Н., Семенькова Г.В. Прогностические критерии для выполнения трахеостомии в нейрореанимации // Анестезиология и реаниматология. 2012. №3. С. 54–56.
2. Василянский В.В., Кулигин А.В. Трахеостомия в нейрореанимации: положительные и отрицательные моменты // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Vol. 3, №2. С. 85.
3. Грицан А.И., Гезенкамф А.А., Довбыш Н.Ю. Влияние вентиляции легких, контролируемой по объему и по давлению, на результаты лечения больных с геморрагическим инсультом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. №3. С. 26–31.

References

1. Baishev SN, Kondrat'ev AN, Semen'kova GV. Prognosticheskie kriterii dlya vypolneniya traheostomii v nejroreanimacii [Prognostic criteria for performing tracheostomy in the neuroresuscitation]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012;3:54-6. Russian.
2. Vasilyanskij VV, Kuligin AV. Traheostomiya v nejroreanimacii: polozhitel'nye i otricatel'nye momenty [Tracheostomy in the neuroresuscitation: positive and negative points]. Byulleten' medicinskih internet-konferencij. 2013;3(2):85. Russian.
3. Grican AI, Gezenkampf AA, Dovbysh NYU. Vliyanie ventilyacii legkih, kontroliruemoj po ob'em i po davleniyu, na rezul'taty lecheniya bol'nyh s gemorragicheskim insul'tom [Effect of volume and pressure-controlled pulmonary ventilation on the results of treatment of patients with hemorrhagic stroke]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2012;3:26-31. Russian.

4. Грицан А.И., Грицан Г.В., Довбыш Н.Ю. Анализ эффективности лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии на основе оценки по шкале CPIS и С-реактивного белка у пациентов с инсультами // 14-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (тезисы). Казань, 2014. С. 104–105.
4. Grican AI, Grican GV, Dovbysh NYU. Analiz ehfektivnosti lecheniya ventilyator-associirovannoj pnevmonii na osnove ochenki po shkale CPIS i S-reaktivnogo belka u pacientov s insul'tami [Analysis of the effectiveness of the treatment of ventilator-associated pneumonia on the basis of scores on a scale CPIS and C-reactive protein in patients with stroke]. 14-j s'ezd Federacii anesteziologov i reanimatologov (tezisy). Kazan'; 2014. Russian.
5. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Суворов С.Г. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии в России // Анестезиология и реаниматология. 2012. №2. С. 64–72.
5. Procenko DN, YArosheckij AI, Suvo-rov SG. Primenenie IVL v otdeleniyah reanimacii i intensivnoj terapii v Rossii [The use of ventilator in intensive care units in Russia]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012;2:64-72. Russian.
6. Соколов А.С., Иевлева В.И., Винокурова О.С. Роль санационной терапии носоглотки и ротовой полости в профилактике гнойных осложнений верхних дыхательных путей у пациентов, находящихся на длительной искусственной вентиляции // Медицина неотложных состояний. 2017. Т. 82, №3. С. 21–25.
6. Sokolov AS, Ievleva VI, Vinokurova OS. Rol' sanacionnoj terapii nosoglotki i ro-tovoj polosti v profilaktike gnojnyh os-lozhnenij verhnih dyhatel'nyh putej u pa-cientov, nahodyashchihsya na dlitel'noj iskus-stvennoj ventilyacii [The role of sanitation therapy of the nasopharynx and oral cavity in the prevention of purulent complications of the upper respiratory tract in patients on long-term artificial ventilation]. Medicina neotlozhnyh sostoyanij. 2017;82(3):21-5. Russian.
7. Шпанер Р.Я. Респираторная поддержка больных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, №4. С. 68–73.
7. SHpaner RYA. Respiratornaya podderzhka bol'nyh v ostrom periode subarahnoidal'nogo krovoizliyaniya [Respiratory support of patients in the acute period of subarachnoid hemorrhage]. Vestnik sovremennoj kliniche-skoj mediciny. 2015;8(4):68-73. Russian.
8. Damas P. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning // Crit. Care Med. 2015. Vol. 43, №1. С. 22–30.
8. Damas P. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning. Crit. Care Med. 2015;43(1):22-30.
9. Goutier J.M., Holzmueller C.G., Edwards K.C. Strategies to enhance adoption of ventilator-associated pneumonia prevention interventions: a systematic literature review // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2014. Vol. 35, №8. С. 998–1005.
9. Goutier JM, Holzmueller CG, Edwards KC. Strategies to enhance adoption of ventilator-associated pneumonia prevention interventions: a systematic literature review. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2014;35(8):998-1005.

УДК: 615

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16016

ПРИМЕНЕНИЕ ПИНЕАЛОНА И КОРТЕКСИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КРОВИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕМ.П. ФОМЕНКО*, Г.В. КАРАНТЫШ**, А.М. МЕНДЖЕРИЦКИЙ*, Г.Ш. ГАФИЯТУЛЛИНА***,
В.Н. ПРОКОФЬЕВ*, Г.А. РЫЖАК****

*Южный федеральный университет, пр. Стачки 194/1, г. Ростов-на-Дону, 344090, Россия

**Донской государственный технический университет, пл. Гагарина, 1, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия

***Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия****Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН,
Петроградский район, Динамо проспект, 3, Санкт-Петербург, 197110, Россия

Аннотация. Цель – изучение влияния кортексина и пинеалона на показатели свободнорадикальных процессов в крови пациентов с разным уровнем гликозилированного гемоглобина при воздействии на цельную кровь гипербарической оксигенации *in vitro*.

Материалы и методы. Показатели свободнорадикальных процессов (уровень внеэритроцитарного гемоглобина, суммарную пероксидазную активность и показатели хемилюминесценции) исследовали в крови с разным уровнем гликозилированного гемоглобина (*HbA1*). Проводили следующие серии экспериментов в цельной крови: 1 серия – контроль; 2 серия – к крови добавляли физиологический раствор и подвергали воздействию 0,7 МПа O_2 ; 3-6 серии – к крови добавляли ФР, содержащий кортексин или пинеалон в концентрациях 10 и 20 нг/мл крови; 7-10 серии – к крови добавляли физраствор, содержащий кортексин или пинеалон и подвергали воздействию 0,7 МПа O_2 .

Результаты. Кортексин в крови с содержанием гликозилированного гемоглобина 4,2-6,1 снижает суммарную пероксидазную активность и содержание внеэритроцитарного гемоглобина, вероятно, за счет снижения высоты быстрой вспышки. Введение в кровь с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 кортексина, особенно, в дозировке 20 нг/мл способствует повышению интенсивности свободнорадикальных процессов. Введение пинеалона в кровь, особенно, с содержанием *HbA1* 6,2-12,0 приводит к значительному повышению уровня внеэритроцитарного гемоглобина на фоне возрастания светосуммы. Введение кортексина в кровь с уровнем гликозилированного гемоглобина 4,2-6,1 в модели гипербарической оксигенации способствует снижению внеэритроцитарного гемоглобина, но в крови с высоким уровнем *HbA1* содержание внеэритроцитарного гемоглобина значительно превышает контрольные значения. При введении пинеалона в кровь и моделирования гипербарической оксигенации возрастает суммарная пероксидазная активность, но уровень внеэритроцитарного гемоглобина повышается не столь значительно, как в моделях с введением кортексина.

Выводы. Кортексин и пинеалон обладают модулирующим эффектом на разные звенья протекания свободнорадикальных процессов в модельной системе при повышенном давлении кислорода. Препараты оказывают дозозависимые влияния на свободнорадикальные процессы.

Ключевые слова: сахарный диабет; окислительный стресс; пинеалон; кортексин; гипербарическая оксигенация.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сахарным диабетом (СД) больны 422 млн. человек в мире; причем на СД 2-го типа приходится около 90% всех случаев патологии. С возрастом распространенность заболевания увеличивается, и среди лиц старше 65 лет численность больных достигает, в среднем, 10-15% [9,10].

СД – системное многофакторное заболевание. При этом анализ уровня глюкозы в крови не дает представления о состоянии нарушенно-

го углеводного обмена, пролонгированная оценка которого возможна только при условии определения и верификации содержания гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*). Известно, что у больных СД эритроциты содержат высокий процент *минорного гемоглобина (A1c)*, который элюируется перед появлением главного пика *A-гемоглобина* в условиях катионнообменной хроматографии. При этом концентрация *HbA1c* является усредненным во времени показателем уровня глюкозы в крови за период

4-6 недель, а не ее уровня в момент взятия пробы крови. Содержание *HbA1c* у больных некомпенсированным СД увеличивается до 12-15% относительно 4-6% у здоровых лиц [1,4,7]. Основная цель лечения СД – обеспечение больному достойного качества жизни и благополучного прогноза течения заболевания. Вышеперечисленные результаты могут быть достигнуты путем нормализации нарушенного обмена углеводов, достижения устойчивой нормогликемии, аглюкозурии, нормальных показателей *HbA1c*, а также нормолипидемии, адекватного содержания белков и минералов. Вариатив препаратов для лечения СД расширяется, однако в популяции среди взрослого населения продолжается неуклонное повышение заболеваемости и смертности от диабета и его осложнений. Согласно данным ВОЗ в течение последующих 10 лет прирост показателя смертности от причин, вызванных СД, может увеличиться до 2.2 млн. случаев [9,10]. В этой связи поиск новых препаратов для коррекции нарушения обменных процессов при СД остается актуальным, кроме того продолжается изучение физиотерапевтических методов лечения больных с СД, к числу которых относят комплексный подход, с использованием возможностей гипербарической оксигенации [2].

В нарушениях углеводного обмена значительную роль играют процессы дисбаланса формирования свободных радикалов и функционирования антиоксидантной системы защиты [8,13]. Окислительный стресс принимает участие в формировании микроангиопатий, которые являются основной причиной сосудистых осложнений уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. Пептидные геропротекторы обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе, способны оказывать влияние на интенсивность свободнорадикальных процессов (СРП), снижая проявления ангиопатий [6].

Цель исследования – изучение влияния кортексина и пинеалона на показатели свободнорадикальных процессов в крови пациентов с разным уровнем гликозилированного гемоглобина при воздействии на цельную кровь гипербарической оксигенации *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Забор крови у больных СД проводили утром натощак. Показатели СРП исследовали в крови с уровнем *HbA1* 6,2-12 (II группа); контрольную группу составили пациенты с уровнем *HbA1*

4,2-6,1 (I группа). Уровень *HbA1* определяли на анализаторе *DS5 Glycomat* (Великобритания). Проводили следующие серии экспериментов в цельной крови, которую инкубировали при температуре 4°C: 1 серия – контроль – к 0,9 мл цельной крови добавляли 100 мкл физиологического раствора (ФР); 2 серия – к 0,9 мл цельной крови добавляли 100 мкл ФР и помещали в барокамеру, где в течение 90 мин. подвергали воздействию 0,7 МПа O_2 ; 3-6 серии – к 0,9 мл цельной крови добавляли 100 мкл ФР, содержащего пептидный препарат (кортексин или пинеалон) в конечных концентрациях 10 и 20 нг/мл крови; 7-10 серии – к 0,9 мл цельной крови добавляли 100 мкл ФР, содержащего пептидный препарат (кортексин или пинеалон) в конечных концентрациях 10 и 20 нг/мл крови, и помещали в барокамеру, где в течение 90 мин. подвергали воздействию 0,7 МПа O_2 . По завершении инкубации пробы отбирали плазму для определения уровня *внеэритроцитарного гемоглобина* (ВЭГ, усл.ед.) с использованием тест-набора «Био-тест» компании «*PLIVA-Lachema Diagnostika*» (Хорватия), суммарной пероксидазной активности (СПА) бензидиновым методом, показателей хемилюминисценции (ХЛ). Оценку H_2O_2 -индуцированной люминолзависимой ХЛ осуществляли в течение 10 с на анализаторе *AutoLuman Plus LB 953* фирмы *Berhold Technologies* (Германия).

Действие вышеуказанных пептидных препаратов (кортексина и пинеалона) ранее исследовано в разных моделях экспериментов, в первую очередь, в моделях гипоксии мозга [3]. Аминокислотный спектр кортексина (*Cortexin*, ООО ГЕРОФАРМ, Россия) – это комплекс полипептидных водорастворимых фракций, представлен 15 аминокислотами; в состав препарата также включены микроэлементы, регулирующие процессы клеточной динамики и апоптоза. Пинеалон (НПЦ ревитализации и здоровья РАН, Россия) – это трипептид, содержащий глутаминовую, аспарагиновую кислоты и аргинин. Пинеалон обладает способностью стимулировать функциональную активность основных клеточных элементов ткани мозга, снижать уровень спонтанной гибели клеток, усиливать регенераторно-адаптационные процессы в клетках [5].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы *Statistica 8.0*.

Результаты и их обсуждение. При сравнении показателей СРП у пациентов с разным

уровнем *HbA1* в крови установлено, что содержание ВЭГ в плазме пациентов 1-й группы (*HbA1* 4,2-6,1) было на 138% ($p<0,01$) выше относительно пациентов 2-й группы (*HbA1* 6,2-12,0). После воздействия ГБО *in vitro* в крови с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 наблюдали снижение содержания ВЭГ на 42% ($p<0,05$), увеличение СПА на 62% ($p<0,01$) и высоты быстрой вспышки на 28% ($p<0,05$) относительно контроля (введение ФР в кровь с уровнем *HbA1* 4,2-6,1) (табл. 3). В крови с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 в модели ГБО происходило возрастание СПА (на 39%; $p<0,05$) и уровня ВЭГ (на 50%; $p<0,05$) относительно контроля (введение ФР в кровь с уровнем *HbA1* 6,2-12,0) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние кортексина и пинеалона на суммарную пероксидазную активность и внеэритроцитарный гемоглобин в крови пациентов с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 в модельной системе, $M\pm m$

Серии экспериментов	Суммарная Пероксидазная активность	Уровень внеэритроцитарного гемоглобина
1 – контроль (введение физиологического раствора)	0,29±0,014	0,19±0,008
2 – физиологический раствор + ГБО	0,47±0,021*	0,11±0,006*
3 – кортексин 10 нг/мл	0,25±0,012	0,17±0,008
4 – кортексин 20 нг/мл	0,19±0,008*	0,14±0,005*
5 – пинеалон 10 нг/мл	0,54±0,027*	0,16±0,008
6 – пинеалон 20 нг/мл	0,42±0,019*	0,15±0,007*
7 – кортексин 10 нг/мл + ГБО	0,28±0,017	0,08±0,004*
8 – кортексин 20 нг/мл + ГБО	0,29±0,018	0,12±0,006*
9 – пинеалон 10 нг/мл + ГБО	0,38±0,019*	0,18±0,009
10 – пинеалон 20 нг/мл + ГБО	0,44±0,020*	0,13±0,005*

Примечание: ГБО – гипербарическая оксигенация; * – достоверные отличия показателей относительно значений в контроле (при $p<0,05$)

При добавлении кортексина в дозировке 10 нг/мл в кровь с уровнями *HbA1* 4,2-6,1 и 6,2-12,0 выявлено, что СПА и содержание ВЭГ соответствовали контрольным значениям в крови с аналогичным содержанием *HbA1* (табл. 1). При добавлении кортексина в кровь с *HbA1* 4,2-6,1 (3 серия) снижение *H* составило 32% ($p<0,05$), а в кровь с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 (4 серия) – возрастание *Sm* на 19% ($p<0,05$) по сравнению с контролем (рис. 1,2). При введении кортексина

в дозировке 20 нг/мл в кровь с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 наблюдали снижение СПА на 34% ($p<0,05$), а с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 – повышение на 60% ($p<0,05$) относительно контрольных показателей в данных сериях эксперимента. Также при введении кортексина в дозировке 20 нг/мл в крови с *HbA1* 6,2-12,0 установлено увеличение содержания ВЭГ (на 75%; $p<0,05$) по сравнению с контролем (табл. 1-2).

При введении пинеалона в дозировке 10 нг/мл в кровь с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 происходило повышение СПА на 86% ($p<0,05$) и светосуммы на 26% ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Введение пинеалона в дозировке 10 нг/мл в кровь с *HbA1* 6,2-12,0 способствовало повышению СПА (на 74%; $p<0,05$), светосуммы (на 66%; $p<0,05$) и ВЭГ на 100% ($p<0,05$) по сравнению с контролем (табл. 1-2, рис. 2).

Более выраженные изменения свободнорадикальных процессов наблюдали в модельных экспериментах при введении пинеалона в дозировке 20 нг/мл, особенно, в крови больных СД. В том числе, при его введении в кровь с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 происходило повышение СПА (на 45%; $p<0,05$) и *Sm* (на 27%; $p<0,05$) и снижение содержания ВЭГ (на 21%; $p<0,05$). При введении пинеалона в кровь с *HbA1* 6,2-12,0 установлено возрастание СПА на 74% ($p<0,05$), ВЭГ на 100% ($p<0,05$) и светосуммы на 66% ($p<0,05$) по сравнению с контрольными значениями (табл. 1-2, рис. 2).

В модельных системах при инкубации крови с разным уровнем гликозилированного гемоглобина с пептидными препаратами и в условиях ГБО установлены следующие изменения СРП.

В 7-й серии эксперимента (кортексин 10 нг/мл + ГБО) в крови с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 наблюдали снижение содержания ВЭГ на 55% ($p<0,05$), а в крови с *HbA1* 6,2-12,0 уменьшение уровня ВЭГ на 17% ($p<0,05$) и накопление ВЭГ в 5 раз ($p<0,001$) относительно контрольных серий эксперимента. При введении кортексина в дозировке 20 нг/мл и моделирования ГБО установлено, что в крови с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 происходит снижение уровня ВЭГ на 37% ($p<0,05$) и *H* на 24% ($p<0,05$) (табл. 1-2, рис. 1). В крови с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 в 8-й серии эксперимента выявлено снижение СПА на 22% ($p<0,05$) и увеличение содержания ВЭГ в 5,5 раз ($p<0,001$) по сравнению с контролем (табл. 1-2).

Таблица 2

Влияние кортексина и пинеалона на суммарную пероксидазную активность (СПА) и внеэритроцитарный гемоглобин (ВЭГ) в крови больных сахарным диабетом с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 в модельной системе, $M \pm t$

Серии эксперимента	Суммарная пероксидазная активность	Уровень внеэритроцитарного гемоглобина
1 – контроль (введение физиологического раствора)	0,23±0,01	0,08±0,003**
2 – физиологический раствор + ГБО	0,32±0,010**	0,12±0,005*
3 – кортексин 10 нг/мл	0,22±0,011	0,07±0,003**
4 – кортексин 20 нг/мл	0,37±0,020* **	0,14±0,006*
5 – пинеалон 10 нг/мл	0,39±0,019* **	0,15±0,007*
6 – пинеалон 20 нг/мл	0,40±0,021*	0,16±0,008*
7 – кортексин 10 нг/мл + ГБО	0,19±0,009* **	0,42±0,002* **
8 – кортексин 20 нг/мл + ГБО	0,18±0,007* **	0,44±0,022* **
9 – пинеалон 10 нг/мл + ГБО	0,43±0,021*	0,12±0,006* **
10 – пинеалон 20 нг/мл + ГБО	0,46±0,021*	0,11±0,005*

Примечание: ГБО – гипербарическая оксигенация; * – достоверные отличия показателей относительно значений в контроле (при $p < 0,05$); ** – достоверные отличия показателей относительно значений в крови с уровнем *HbA1* 4,2-6,1

В условиях инкубации крови с пинеалоном в дозировке 10 нг/мл и моделирования ГБО в крови с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 наблюдали изменение только СПА на 31% ($p < 0,05$) относительно контроля. В крови с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 в этой же модели (9 серия эксперимента) установлено увеличение СПА на 88% ($p < 0,05$) и содержания ВЭГ на 50% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными сериями (табл. 2,4).

При введении пинеалона в дозировке 20 нг/мл и моделировании ГБО в крови с уровнем *HbA1* 4,2-6,1 показано возрастание СПА на 52% ($p < 0,05$) и снижение ВЭГ на 32% ($p < 0,05$); в крови с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 в данной серии эксперимента (10-я серия) увеличение СПА, ВЭГ и светосуммы составило, соответственно, 100% ($p < 0,01$), 38% ($p < 0,05$) и 46% ($p < 0,05$) относительно контрольных значений (табл. 2,4, рис. 2).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этиопатогенетических особенностей СД и совершенствованию методов его лечения, распространенность забо-

левания, согласно данным ВОЗ, продолжает неуклонно расти, особенно, в развитых странах [9,10]. Известно, что в результате полиморфных метаболических нарушений, сопровождающих течение СД, развиваются многочисленные осложнения, патогенетическую основу которых в подавляющем большинстве случаев составляют микроангиопатии. В то же время в результате развития окислительного стресса, формирования и манифестации микроангиопатий сосудистые осложнения возникают уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена [7,12,13].

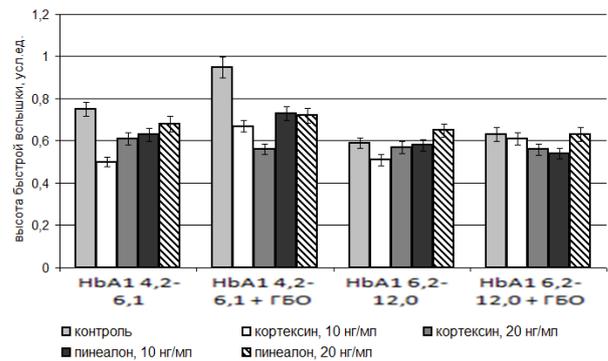


Рис. 1. Влияние введения пептидных препаратов на показатель высоты быстрой вспышки (*H*) в разных модельных экспериментах

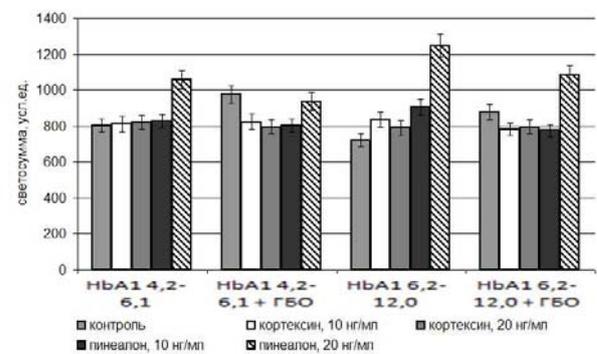


Рис. 2. Влияние введения пептидных препаратов на показатель светосуммы (*Sm*) в разных модельных экспериментах

В связи с этим поиск препаратов, способствующих замедлению процессов деструкции мембран клеток микрососудов и форменных элементов крови, является перспективным направлением в данной области исследования. В работе представлены результаты изучения влияния двух пептидных препаратов на СРП в крови в модельных системах. Установлено, что пептидные препараты, с которыми инкубировали кровь, обладают модулирующим эффектом на разные звенья СРП. Кортексин в крови

пациентов с *HbA1* 4,2-6,1 снижает активность пероксидаз и содержание ВЭГ, вероятно, за счет активации мембраностабилизирующих процессов, а именно, снижения высоты быстрой вспышки, – показателя, значения которого пропорциональны исходному уровню накопленных гидроперекисей. Однако, введение в кровь с уровнем *HbA1* 6,2-12,0 данного препарата, особенно, в дозировке 20 нг/мл способствовало повышению интенсивности протекания процесса образования свободных радикалов. Введение пинеалона в кровь, содержание *HbA1* в которой составляет 6,2-12,0, способствует значительному повышению уровня ВЭГ, сопровождающемуся возрастанием интегрального показателя генерации активных форм кислорода – *Sm*. При этом введение как кортексина, так и пинеалона в конечной дозировке 10 нг/мл приводит к более выраженному возрастанию активности пероксидаз, а содержание ВЭГ приближается к значениям в контрольной серии экспериментов с нормальным содержанием в крови *HbA1* (4,2-6,1). Кроме того в условиях применения данной дозировки *H* остается на уровне контрольных значений. Также установлено, что инкубация крови с уровнем гликозилированного гемоглобина 4,2-6,1 с кортексином в условиях моделирования гипербарической оксигенации сопровождается, прежде всего, снижением содержания ВЭГ. Однако в крови с уровнем *HbA1* 6,2-12,0, напротив, наряду с достоверным снижением СПА, накопление данной формы гемоглобина значительно превышает контрольные значения.

В условиях инкубации крови с пинеалоном в данных экспериментальных моделях (9-я и 10-я серии) его действие преимущественно направлено на процессы возрастания пероксидазной активности, вероятно, за счет повышения её прооксидантной составляющей, при этом уровень ВЭГ повышается не достоверно, в отличие от возрастания показателя в моделях с

введением кортексина. Исходя из полученных результатов исследования можно сделать заключение о том, что кортексин и пинеалон обладают дозозависимым мембраностабилизирующим эффектом. Наличие в структуре кортексина микроэлементов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза, вероятно, является причиной того, что введение его в дозировке 20 нг/мл пациентам с уровнем *HbA1* 6,2-12,0, у которых стабильность мембран эритроцитов снижена по отношению к пациентам с уровнем гликозилированного гемоглобина 4,2-6,1, способствует усилению деструктивных процессов на уровне мембраны. В то же время введение пинеалона, который является трипептидом и имеет в своей структуре аминокислоту *Arg*, – предшественника *NO*, приводит, предположительно к активации эндотелиальной синтазы оксида азота, за счет чего может повышаться интенсивность протекания свободнорадикальных процессов. Однако при этом тормозится развитие выраженного окислительного стресса, возникающего при введении кортексина, следовательно, пинеалон одновременно может обладать мембраностабилизирующим эффектом.

Заключение. Таким образом, действие кортексина и пинеалона носит дозозависимый характер, а их влияние на протекание свободнорадикальных процессов в крови пациентов с разным уровнем гликозилированного гемоглобина, вероятно, связано с особенностями химической структуры данных пептидных препаратов. Влияние пинеалона является более выраженным при инкубации крови с пептидными препаратами в условиях воздействия гипербарической оксигенации, а при отсутствии последней в модельной системе выявлена максимальная эффективность кортексина в дозировке 10 нг/мл.

Исследования выполнены в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки НИР № 1878 «Разработка фундаментальных аспектов молекулярной диагностики и митохондриальной фармакологии»

APPLICATION THE PINEALONA AND THE CORTEXIN FOR CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIABETES IN THE MODEL SYSTEM

M.P. FOMENKO*, G.V. KARANTYSH**, A.M. MENDZHERITSKII*, G.Sh. GAFIYATULLINA***, V.N. PROKOFEV*, G.A. RYZAK****

*Southern Federal University, Stachki Av., 194/1, Rostov-on-Don, 344090, Russia

**Don State Technical University, Gagarin Pl., 1, Rostov-on-Don, 344000, Russia

***Rostov State Medical University, 29, Nakhichevansky Str., Rostov-on-Don, 344022, Russia

****St. Petersburg Bio-regulation and Gerontology, Petrograd district, Dinamo Av., 3, Saint-Petersburg, 197110, Russia

Abstract. The research purpose is to study the cortexin and the pinealon influence on free radical processes' indices in patients' blood with different level of glycated hemoglobin while influencing whole blood with hyperbaric oxygenation in vitro.

Materials and methods. Free radical processes indices (level of extra-erythrocytic hemoglobin, total peroxidase activity and indices of chemo-iluminescence) were studied in blood with different level of glycated hemoglobin (HbA1). The following series of experiments in the whole blood were carried out: 1 series – control, 2 series – physiologic saline was added to blood, which then was exposed to 0.7 MPa O₂; 3-6 series – physiologic saline with the cortexin or the pinealon in content of 10 or 20 ng/ml was added to blood; 7-10 series – physiologic saline with the cortexin or the pinealon was added to blood, which then was exposed to 0.7 MPa O₂.

Results. Cortexin in blood with glycated hemoglobin 4.2-6.1 decreases total peroxidase activity and the content of extra-erythrocytic hemoglobin, probably due to decrease of quick flash index. The cortexin introduction in blood with the level of HbA1 6.2-12.0, especially in the content 20 ng/ml, favoured a considerable increase of free radical processes intensity. Introduction of pinealon in blood with the level of HbA1 6.2-12.0 favoured a considerable increase of extra-erythrocytic hemoglobin level against the background of Sm increase. Introduction of cortexin in blood with the level of HbA1 4.2-6.1 within model of hyperbaric oxygenation favoured decrease of extraerythrocytic hemoglobin, yet in blood with high level of HbA1 the content of extra-erythrocytic hemoglobin is significantly higher than in control group. With the introduction of the pinealon into the blood and the modeling of hyperbaric oxygenation, the total peroxidase activity increases, but the level of extraerythrocyte hemoglobin does not increase as much as in models with the administration of cortexin

Conclusion. Cortexin and pinealon have the modulate effects on different parts of free radical processes in model system with higher oxygen tension. Medicines provide dose-dependent influences on free radical processes.

Keywords: diabetes, oxidation stress, pinealon, cortexin, hyperbaric oxygenation.

Литература

References

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 704 с.
2. Гафиятуллина Г.Ш. Физиотерапия учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с.
3. Карантыш Г.В., Абрамчук В.А., Рыжак Г.А., Менджерицкий А.М. Пептидная регуляция поведения и медиаторного баланса у старых крыс в условиях окклюзии сонных артерий // Фундаментальные исследования. 2013. № 6. С. 1406–1410.
4. Колуэлл Дж.А. Сахарный диабет: новое в лече-

1. Ametov AS. Sakharnyi diabet 2 tipa: problemy i resheniya [Type 2 diabetes: problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Russian.
2. Gafiyatullina GSh. Physiotherapy [Physiotherapy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
3. Karantysh GV, Abramchuk VA, Ryzhak GA, Mendzherickij AM. Peptidnaya regulyaciya povedeniya i mediatornogo balansa u staryh krys v usloviyah okklyuzii sonnyh arterij [Peptide regulation of behavior and mediator balance in old rats under conditions of carotid artery occlusion]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;6:1406-10. Russian.
4. Koluehll DzhA. Saharnyj diabet: novoe v lechenii

нии и профилактике. М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2007. 288 с.

5. Менджерицкий А.М., Карантыш Г.В., Рыжак Г.А., Демьяненко С.В. Регуляция содержания цитокинов в сыворотке крови и активности каспазы - 3 в мозгу старых крыс кортексином и пинеалом в модели острой гипоксической гипоксии // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 1. С. 94–97.

6. Скорик О.С., Рябов М.П. Роль кортексина и эпیتالона в терапии гипертензивной ангиоретинопатии // Вестник БГУ. 2011. № 12. С. 190–195.

7. Хин П., Бем Б.О. Сахарный диабет: диагностика, лечение, контроль заболевания. М.: Бином, 2011. 272 с.

8. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circulation Research, 2010. Vol. 107, № 9. P. 1058–1070.

9. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013.

10. Global report on diabetes. World Health Organization, 2016.

11. Macedo C.S. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats // Plasticsurgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo – Paulista School of Medicine, 2005. P. 2-5.

12. Van den Berg J.J.M., Kuypers F.A., Lubin B.H. Direct and continuous measurement of hydroperoxide-induced oxidative stress on the membrane of intact erythrocytes // Free Radic. Biol. Med. 1991. Vol. 11. P. 255–261.

13. Youn J.-Y., Siu K.L., Lob H.E. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome // Diabetes. 2014. Vol. 63, № 7. P. 2344–2355.

i profilaktike [Diabetes: what's new in the treatment and prevention of]. Moscow: BINOM: Laboratoriya znaniy; 2007. Russian.

5. Mendzherickij AM, Karantysh GV, Ryzhak GA, Dem'yanenko SV. Regulyaciya soderzha-niya citokinov v syvorotke krovi i aktivno-sti kaspazy - 3 v mozgu staryh krysh korteksinom i pinealonom v modeli ostroj gipok-sicheskoj gipoksii [Regulation of serum cytokine content and caspase-3 activity in the brain of old rats with Cortexin and pinealon in the model of acute hypoxic hypoxia]. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):94-7. Russian.

6. Skorik OS, Ryabov MP. Rol' korteksina i ehpitalona v terapii gipertenzivnoj angio-retinopatii [The role of Cortexin and epitalon in the treatment of hypertensive angioretinopathy]. Vestnik BGU. 2011;12:190-5. Russian.

7. Hin P, Bem BO. Saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, kontrol' zabolevaniya [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, disease control]. Moscow: Binom; 2011. Russian.

8. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation Research, 2010;107(9):1058-70.

9. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization; 2013.

10. Global report on diabetes. World Health Organization; 2016.

11. Macedo CS. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. Plasticsurgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo – Paulista School of Medicine; 2005.

12. Van den Berg JJM, Kuypers FA, Lubin BH. Direct and continuous measurement of hydroperoxide-induced oxidative stress on the membrane of intact erythrocytes. Free Radic. Biol. Med. 1991;11:255-61.

13. Youn J-Y, Siu KL, Lob HE. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. Diabetes. 2014;63(7):2344-55.

УДК: 616.89-071:37

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16017

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНЕМИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.Ю. ТРЕТЬЯКОВ*, Л.В. РОМАСЕНКО**, О.В. ЕРМИЛОВ*, В.Н. ШИЛЕНКО***, С.П. ЗАХАРЧЕНКО*

*ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Некрасова, 8/9 г, г. Белгород, 308007, Россия, тел.: +7 (4722) 50-42-32, e-mail: neglect@mail.ru

**ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Кропоткинский пер., 23, г. Москва, 119034, Россия

***ОБУЗ «Курская Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ул. Пирогова, 14, г. Курск, 305016, Россия

Аннотация. Обращение к теме сахарного диабета у больных шизофренией, позволяющее анализировать эндокринные расстройства с учетом состояния высших регуляторных механизмов центральной нервной системы, – не ново. В последние годы расстройства углеводного обмена при шизофрении преимущественно связывают с инсулинорезистентностью и сопряженными с ней метаболическими эффектами, развивающимися в результате применения атипичных нейролептиков, в то время как другие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными. В психиатрической (больные шизофренией психоневрологического стационара) и соматической (исключая специализированные эндокринологические службы) выборках были изучены показатели гликемии, уровни инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина, определена частота сахарного диабета 2 типа, рассчитаны индексы *HOMA-IR* и *CARO*. Установлена относительно более высокая встречаемость нарушений углеводного обмена в психиатрической группе, причем в значительно большей степени у женщин, страдающих шизофренией. При условии минимальной практики лечения атипичными нейролептиками когорта психически больных характеризуется снижением концентрации инсулина ($p=0,031$) и С-пептида ($p=0,037$), меньшими значениями ИР (по критерию *HOMA-IR*, $p=0,013$ и в меньшей степени по критерию *CARO*, $p=0,217$) в сопоставлении с контрольными показателями.

Ключевые слова: шизофрения, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа, инсулин, инсулинорезистентность, С-пептид.

Материалы и методы исследования. В исследование включали пациентов с шизофренией, наблюдавшихся в психиатрической клинике и способных кооперировать с врачом. Контрольную группу составили лица, находившиеся на лечении в соматических отделениях многопрофильных клиник (исключая специализированные эндокринологические службы), и не получавшие препараты, влияющие на углеводный обмен (глюкокортикостероиды, β -блокаторы, тиазиды и т. д.). Выполнена оценка гликемии натощак, проведен пероральный тест на толерантность к глюкозе (75 г глюкозы *per os* с почасовым контролем гликемии). Тест не проводился лицам с нормальным уровнем гликемии, при уровнях гликемии, соответствующих диагнозу *сахарного диабета 2 типа* (СД2), а также в случаях ранее установленного диагноза последнего. Определены уровни С-пептида, инсулина в плазме крови (тест-система *Elecsys Insuline, Elecsys C-peptide* методом иммуноэлектрохемилюминисцентного анализа, анализатор

Cobas E-411, Roche, Швейцария), гликированного гемоглобина (*AlcHb*), анализатор *Cobas b 101, Roche*, Швейцария. Рассчитывали уровень ИР по индексам $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22.5$ и $CARO = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}$.

Диагноз нарушений углеводного обмена устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов 2015 г. («Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом»). За нормальные значения принимали уровень глюкозы в плазме венозной крови менее 6,1 мМ/л натощак и ниже 7.8 мМ/л через 2 часа после нагрузки. Патологию углеводного обмена характеризовали: критерий нарушения гликемии натощак (исходная гликемия $\geq 6,1$ – $< 7,0$ мМ/л и < 7.8 мМ/л через 2 часа после нагрузки), критерий нарушения толерантности к глюкозе (исходная гликемия $< 7,0$ мМ/л, ≥ 7.8 – < 11.1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки), ди-

агноз СД (гликемия натощак ≥ 7.0 мМ/л или ≥ 11.1 мМ/л после нагрузки).

Полученные результаты обрабатывали с помощью вариационно-статистических методов с использованием статистических программ STATISTICA 10.0 («StatSoft, Inc.», США) и «Primer of Biostatistics», 4.03. Для сравнения количественных признаков (описываемых медианой, 25% и 75% квартилем) применяли T-критерий Манна-Уитни при парном сравнении, при сравнении качественных признаков – критерий χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (в таблице 2×2 с поправкой Йейтса). Различия показателей считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Демографические и антропометрические характеристики когорт, в которых оценивалось распространенность нарушений углеводного обмена, указаны в табл. 1. С целью исключения влияния этих факторов на состояние углеводного обмена группы формировались однородными.

Таблица 1

Демографические и антропометрические характеристики психиатрической и соматической выборки

	Больные шизофренией, n=175 (муж/жен, 86/89)	Психически здоровые, n=602 (муж/жен, 207/395)	p
	Me [lq-ug]	Me [lq-ug]	
Возраст, лет	46.5 [37-56]	52 [40-59]	н.д.
Вес, кг	75.6 [70-80]	78 [67-90]	н.д.
Рост, см	167 [160-173]	168 [162-175]	н.д.
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 [24.8-29]	27,5 [24,2-31,6]	н.д.

Примечание: Me [lq-ug], медиана и межквартильные значения, достоверность p по критерию T Манна-Уитни

В психиатрической выборке (175 человек, 86 (49.14%) мужчины, 89 (50.86%) женщины) СД2 присутствовал у 11 (6.3%) пациентов (4 (5.6%) мужчины и 7 (9.5%) женщин). Кроме того в тесте с нагрузкой глюкозой дополнительно у 6 (3.4%) больных (все женщины (6.7%)) выявлено состояние нарушения толерантности к глюкозе, и еще в 4 (2.3%) случаях (все женщины (4.5%)) – нарушение гликемии натощак, а также по 1 примеру СД2 у женщины и мужчины (итого 13 человек (7.4%)). В структуре шизофрении среди лиц с нарушением углеводного обмена преобладала параноидная форма

(21 случай) и один пример (женщина) отнесен к резидуальному варианту психоза. В контрольной группе (602 психически здоровых пациентов – 395 (65.6%) женщин и 207 (34.4%) мужчин) СД2 диагностирован у 38 (6.3%) человек (12 (5.8%) мужчин, 26 (6.6%) женщин). Дополнительно, в ПТТГ у 4 (0.7%) (2(1%) мужчин и 2 (0.5%) женщины) диагностировано нарушение толерантности к глюкозе, и еще у 4 (0.7%) (мужчина (0.5%) и 3 (0.8%) женщины) – нарушение гликемии натощак (табл. 2).

Таблица 2

Варианты нарушений углеводного обмена у больных шизофренией (n=175) и среди психически здоровых лиц (n=602)

	Больные шизофренией, n муж / n жен – 86/89	Психически здоровые, n муж / n жен – 207/395	p
Все больные с нарушением углеводного обмена	23 (13,1%)	46 (7,6%)	p=0.06
Мужчины	5 (5,8%)	15 (7,2%)	p=0.873
Женщины	18 (20,2%)	31 (7,8%)	p=0.004
Все больные с сахарным диабетом 2 типа	13 (7,4%)	38 (6,3%)	p=0.751
Мужчины	5 (5,8%)	12 (5,8%)	p=0.373
Женщины	8 (9%)	26 (6,6%)	p=0.606
Все больные с нарушением толерантности к глюкозе	6 (3,4%)	4 (0,7%)	p=0.016
Мужчины	0	2 (1%)	p=0.897
Женщины	6 (6,7%)	2 (0,5%)	p<0.001
Все больные с нарушением гликемии натощак	4 (2,3%)	4 (0,7%)	p=0.156
Мужчины	0	1 (0,5%)	p=0.648
Женщины	4 (4,5%)	3 (0,8%)	p=0.035

Примечание: достоверность p по критерию χ^2

В дальнейшем группа больных шизофренией с СД2 (13 человек), выявленная на данном этапе работы была увеличена до 24 за счет 11 лиц, поступивших в психиатрический стационар в последующее время. Группа контроля была сформирована из 38 человек. Тактика терапии психоза преимущественно исключала использование атипичных нейролептиков (табл. 3). Их получали только 33% больных, причем продолжительность такого лечения не превышала одного месяца. У остальных пациентов практика коррекции психического заболевания строилась на основе применения нейролептиков первого поколения, дополняемых иными традиционными психотропными средствами.

Таблица 3

Характеристика лекарственной коррекции шизофрении у больных с нарушением углеводного обмена

Критерии	Больные шизофренией, n=24
Продолжительность предшествующей психофармакотерапии, сут; Me [Iq-uq]	32.5 [20-65]
АН, n (м/ж)	6 (2/4)
НЛПП, n (м/ж)	2 (2/0)
НЛПП+НЛПП+АН, n (м/ж)	2 (0/2)
НЛПП+НЛПП+Ц, n (м/ж)	8 (2/6)
НЛПП+Ц, n (м/ж)	5 (2/3)
НЛПП+Ц+АД, n (м/ж)	1 (1/0)

Примечание: АН – атипичный нейролептик, НЛПП – нейролептик первого поколения, Ц – циклодол, АД – антидепрессант

Таблица 4

Антропометрические и лабораторные характеристики больных шизофренией и психически здоровых, имеющих нарушения углеводного обмена

Критерий	Больные шизофренией, n=24	Психически здоровые, n=38	p
	Me [Iq-uq]	Me [Iq-uq]	
Возраст, лет	54 [48-60.5]	54 [43-62]	н/д
Окружность талии, см	108.5 [97-115]	103 [95-116]	н/д
Вес, кг	88 [70-104]	96,5 [80-105]	н/д
Рост, см	164 [157-174]	168 [161-178]	н/д
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 [26.4-36.5]	32,5 [30,2-37,6]	н/д
Гликемия, моль/л	6.3 [5.6-7,8]	7,25 [6,1-9,6]	н/д
AlcHb, %	6.2 [5,9-7,6]	6,9 [6,3-9,7]	p=0.017
С-пептид, нг/мл	2,78 [2,09-3,45]	3,12 [2,74-3,87]	p=0.037
Инсулин, мкед/л	8.2 [4.2-13.9]	12,2 [9-17,1]	p=0.031
НОМА-IR	2.57 [1,3-4,08]	5,51 [2,55-6,81]	p=0.013
CARO	0.76 [0,44-1,38]	0,79 [0,45-0,87]	н/д

Примечание: Me [Iq-uq], медиана и межквартильные значения, достоверность p по критерию T Манна-Уитни

При отсутствии межгрупповых различий антропометрических характеристик у лиц с нарушением углеводного обмена, больных шизофренией отличала существенно меньшая величина инсулинемии и уровня С-пептида. Так, концентрации инсулина (p=0,031) и С-пептида (p=0,037) здесь в среднем более чем на 30% уступали контрольным значениям. Дополни-

тельной характеристикой шизофрении с данным эндокринологическим расстройством был показатель AlcHb, в среднем на 13.2% находящийся ниже контрольной величины (p=0,017). Согласно с этим, расчетные характеристики ИР по критерию НОМА-IR и CARO при психозе, соответственно, на 32,8% (p=0.013) и 39,2% (p=0.217) различались с цифрами группы психически здоровых лиц (табл. 4).

В нашем исследовании случаи нарушений углеводного обмена среди больных шизофренией фиксировались чаще, чем в группе психически здоровых лиц (соответственно 13,1% и 7,6%, p=0,06). Такой уровень распространенности патологии, несмотря на некоторую специфику дизайна выполненного эпидемиологического анализа, в целом соответствует ранее полученным данным, по которым встречаемость СД2 в психиатрической популяции находится в значениях 10-15% [2, 3, 5-7]. Различия в распространенности нарушений углеводного обмена хоть и не достигали уровня статистической значимости, однако у женщин психиатрической группы значительно чаще встречались случаи нарушений толерантности к глюкозе (p<0.001), нарушений гликемии натощак (p=0.035), и общее число лиц с патологией углеводного обмена было выше (p=0,004) (табл. 2). Полученные результаты находили свое отражение в ранее опубликованных работах, где в группу риска повышенного развития метаболического синдрома и СД2 были внесены молодые женщины [1,2].

Вторым важным свойством психиатрической выборки, вне зависимости от гендерных свойств, является более низкий уровень инсулинемии (p=0,031) и С-пептида (p=0,0237), что указывает на уменьшение секреции гормона у больных психиатрической группы. Параллельно с этим, значения выраженности ИР, по критериям НОМА-IR на 32.8% (p=0.013) и CARO на 39.2% здесь значительно уступали показателям у психически здоровых лиц. Хоть и не достигали статистически значимой разницы для последнего (p=0.217). Это может показаться необычным, если учитывать только одно обстоятельство в психиатрической группе – известную роль атипичных нейролептиков в снижение чувствительности тканей к инсулину. Однако в нашем случае большинство пациентов с шизофренией их либо не получали совсем (68%), либо применяли очень короткое время, используя, главным образом, нейролептики первого поколения.

Кроме того, значение атипичных нейролептиков в генезе инсулинорезистентности имеет еще и «возрастной ценз»: корреляционная связь между развитием метаболических расстройств и их приемом отмечена только среди психически больных моложе 45 лет [1]. Наоборот, и это ближе к результатам нашей работы, показано, что некоторые из нейролептиков первого поколения выступают в роли модуляторов 5-HT 1A рецепторов, блокада которых сопровождается снижением секреции инсулина [4]. Отрицательные эффекты в отношении секреции инсулина давно отмечены в ходе экспериментальных введений высоких доз хлорпромазина (аминазина), хотя само по себе продолжительное использование препарата в терапевтическом режиме исключало подобное влияние; в последнем случае

оставался стабильным и уровень гликемии [8]. Дополнительно, в природе гипоинсулинемии при шизофрении рассматривается возможное участие измененной, – в силу специфики самого психического заболевания или его фармакологической коррекции, – α -адренергического рецепторного звена и особой организации продукции соматостатина [9, 10].

Таким образом, среди условий нарушения углеводного обмена и СД у больных шизофренией, не использующих в терапии атипичные нейролептики, значатся механизмы, формирующие гипоинсулинемию, при меньшем, чем среди психически здоровых лиц с данными эндокринологическими расстройствами, уровне ИР по критериям HOMA-IR и CARO.

PREVALENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS, FEATURES OF INSULINEMIA AND INSULIN RESISTANCE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

A.YU. TRET'YAKOV*, L.V. ROMASENKO**, O.V. ERMILOV*, V.N. ShILENOK***, S.P. ZAKhARCHENKO*

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», 308007, Russia, Belgorod, Nekrasov Str. 8/9, ph. 8(4722)50-42-32, 8-951-130-6697 email: neglect@mail.ru

**V. Serbsky FMRCPN, 308007, Russia, Moscow, Kropotkinskiy per., 23

***Kursk municipal clinical emergency hospital, 305016, Kursk, Pirogov Str., 14

Abstract. The reference to the topic of diabetes mellitus in patients with schizophrenia, which allows analyzing endocrine disorders taking into account the state of the higher regulatory mechanisms of the central nervous system, is not new. In recent years, the disorders of carbohydrate metabolism in schizophrenia have been predominantly associated with insulin resistance and the metabolic effects associated with it due to development of the use of atypical antipsychotics. The other aspects of this problem remain insufficiently studied. In the psychiatric (patients with schizophrenia of the psychoneurological hospital) and somatic (excluding specialized endocrinological services) groups the levels of glycemia, insulin, C-peptide, glycosylated hemoglobin were studied, frequency of type 2 diabetes, HOMA-IR and CARO indices were calculated. A relatively higher occurrence of disorders of carbohydrate metabolism in the psychiatric group was established, and to a much greater extent in women suffering from schizophrenia. Under the condition of minimal practice of treatment with atypical neuroleptics, the cohort of mentally ill patients is characterized by a decrease in insulin ($p=0.031$) and C-peptide ($p=0.037$) concentrations, lower values of IR (HOMA-IR, $p=0.013$ and, to a lesser extent, CARO, $p=0.217$) in comparison with the control parameters.

Keywords: schizophrenia, disorders of carbohydrate metabolism, type 2 diabetes mellitus, insulin, insulin resistance, C-peptide.

Литература

1. Мартынихин И.А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Vol. 19, №1. С. 24–28.

2. Подвигин С.Н. К вопросу о причинах метабо-

References

1. Martynihin IA. Metabolicheskij sindrom i faktory riska ego razvitiya sredi gospitalizirovannyh bol'nyh paranoidnoj formoj shizofrenii [Metabolic syndrome and risk factors for its development among hospitalized patients with paranoid schizophrenia]. Social'naya i kli-nicheskaya psihiatriya. 2009;19(1):24-8. Russian.

2. Podvigin SN. K voprosu o prichinah metaboli-

лического синдрома у больных параноидной шизофренией // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, №2. С. 142–143.

3. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia // Journal of Clinical Psychiatry. 1999. Vol. 60. P. 215–220.

4. Beettnger T.L., Mendelson S.C., Dorson P.G. Olanzapine-induced glucose dysregulation // Pharmacother. 2000. Vol. 34. P. 865–867.

5. Bobes J., Alegría A.A., Saiz-Gonzalez M.D. Change in psychiatrists' attitudes towards the physical health care of patients with schizophrenia coinciding with the dissemination of the consensus on physical health in patients with schizophrenia // European Psychiatry. 2011. Vol. 26(5). P. 305–312.

6. Buse J.B., Cavazzoni P., Hornbuckle K. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States // Journal of clinical epidemiology. 2003. Vol. 56(2). P. 164–170.

7. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2006. Vol. 1. P. 14.

8. Erle G., Basso M., Federspil G. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. Eur J Clin Pharmacol. 1977. Vol. 11(1). P. 15–18.

9. Lin L.-C., Sibille E. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? // Front Pharmacol. 2013. Vol. 4. P. 110.

10. Pallis E., Vasilaki A., Fehlmann D. Antidepressants Influence Somatostatin Levels and Receptor Pharmacology in Brain // Neuropsychopharmacology. 2009. Vol. 34. P. 952–963.

cheskogo sindroma u bol'nyh paranoidnoj shizofreniej [On the causes of metabolic syndrome in patients with paranoid schizophrenia]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2010;17(2):142-3. Russian.

3. Allison DB, Fontaine KR, Heo M. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry. 1999;60:215-20.

4. Beettnger TL, Mendelson SC, Dorson PG. Olanzapine-induced glucose dysregulation. Pharmacother. 2000;34:865-7.

5. Bobes J, Alegría AA, Saiz-Gonzalez MD. Change in psychiatrists' attitudes towards the physical health care of patients with schizophrenia coinciding with the dissemination of the consensus on physical health in patients with schizophrenia. European Psychiatry. 2011;26(5):305-12.

6. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. Journal of clinical epidemiology. 2003;56(2):164-70.

7. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2006;1:14.

8. Erle G, Basso M, Federspil G. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. Eur J Clin Pharmacol. 1977;11(1):15-8.

9. Lin L-C, Sibille E. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? Front Pharmacol. 2013;4:110.

10. Pallis E, Vasilaki A, Fehlmann D. Antidepressants Influence Somatostatin Levels and Receptor Pharmacology in Brain. Neuropsychopharmacology. 2009;34:952-63.

УДК: 616.61-056.4: 615.357

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16018

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МАССЫ ТЕЛА ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

О.А. ЖДАНОВА*, О.В. МИНАКОВА**, О.В. КУРИПТА**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394030, Россия, e-mail: olga.vr9@yandex.ru

**Воронежский государственный технический университет,
ул. 20-летия Октября, д. 84, г. Воронеж, 394006, Россия, e-mail: olgmina@gmail.com

Аннотация. В статье представлен анализ влияния дозы преднизолона на показатели массы и индекса массы тела детей с нефротическим синдромом. Целью работы являлось выявление зависимости изменения массы тела и индекса массы тела от полученной ребенком дозы глюкокортикостероидов при лечении нефротического синдрома. В исследовании использованы данные, полученные из историй болезни 64 пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом, находившихся на лечении в Воронежской областной детской клинической больнице №1 в период с 2001 по 2014 год. Проведенный анализ показал, что наиболее чувствительными индикаторами изменения массы тела к воздействию дозы являются разница и скорость роста z-оценок массы тела. Построение зависимости доза-эффект проводилось путем регрессионного анализа с использованием трансформации Бокса-Кокса к независимым переменным. В работе представлены модели зависимости разности и скорости роста z-оценок массы тела детей от полученной дозы преднизолона. Установлено, что увеличение принимаемой дозы преднизолона приводит к прибавке массы тела. Начиная с дозы 15 мг/м²/сут, прибавка z-оценок массы тела детей, получающих преднизолон, превышала прибавку массы тела здоровых детей соответствующего пола и возраста. Прием преднизолона в дозе 60 мг/м²/сут, назначаемый детям с нефротическим синдромом, приводил к увеличению прибавки z-оценок массы тела более чем на 1 усл. ед., что соответствует переходу в другой процентильный коридор и даже при нормальном весе приводит к избыточной массе тела.

Ключевые слова: масса тела, индекс массы тела, прибавка массы тела, глюкокортикостероиды, кумулятивная доза, нефротический синдром

Введение. В терапии многих заболеваний с противовоспалительной, иммунодепрессивной целью используются синтетические гормоны коры надпочечников – *глюкокортикостероиды* (ГКС) и, в частности, преднизолон. Прием ГКС внутрь, особенно в высоких дозах, вызывает не только положительные терапевтические эффекты, но и большое число нежелательных побочных реакций [2].

Увеличение массы тела детей в период приема преднизолона и других ГКС описано многими авторами [2,3,7]. Повышение аппетита и связанное с ним изменение массы тела являются первыми и самыми частыми проявлениями побочного действия кортикостероидов [2]. Уже при назначении ГКС короткими курсами (до 14 дней) у 21 из 75 детей отмечалось увеличение массы тела [5]. При проведении длительной (более 14 дней) терапии преднизолоном у 22,4% появилось увеличение массы тела [4]. В доступной литературе нет четких указаний на дозы ГКС, которые могут привести

к увеличению массы тела. Но дети с частыми рецидивами нефротического синдрома и стероидзависимостью, получившие большую кумулятивную дозу кортикостероидов, чаще имели избыток массы тела и ожирение [3].

Нефротический синдром встречается с частотой 2-7 первичных случаев в год на 100000 детского населения и требует длительной терапии высокими дозами преднизолона. Выявление влияния полученной дозы ГКС на показатели *физического развития* (ФР) связано с трудностями набора группы пациентов. Необходим выбор методов, чувствительных к изменениям в физическом развитии вне зависимости от возраста ребенка. Оценки должны, с одной стороны, учитывать время наступления побочных эффектов, с другой – не зависеть от периода наблюдения, возраста и пола ребенка.

Цель исследования – выявление зависимости изменения массы тела и индекса массы тела от полученной ребенком дозы ГКС (преднизолона) при лечении нефротического син-

дрома.

Задачи исследования:

– выбор методов оценки влияния дозы и продолжительности ее введения на массу тела и ИМТ у детей с НС;

– определение дозы преднизолона, влияющей на выбранные показатели ФР детей с нефротическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Поставленная задача поиска взаимосвязи между дозой препарата и возникающим побочным эффектом – увеличением массы тела рассмотрена как анализ «доза-эффект». Для построения зависимости «доза-эффект» принято использовать пробит-анализ, но в нашем случае побочный эффект определялся как изменение непрерывных величин – массы и *индекса массы тела* (ИМТ), поэтому был выбран более чувствительный регрессионный анализ. Использованы данные физического развития, полученные из историй болезни 64 пациентов, находившихся на лечении в нефрологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 с 2001 по 2014 год. Учитывались длина тела, масса тела без отеков, точный возраст ребенка перед началом терапии преднизолоном и после ее окончания, рассчитывался ИМТ (масса тела в кг /длина тела в м²).

Критерии включения:

– дети со стероидчувствительным нефротическим синдромом в возрасте от 2 до 15 лет, проходившие лечение в нефрологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 в 2001-2014 годах;

– проведение ребенку стероидной терапии преднизолоном в дебюте и при рецидивах заболевания в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1];

– наличие подписанного родителями и/или законными представителями ребенка информированного согласия проведение системной терапии.

Критерии исключения из исследования:

– дети с врожденным нефротическим синдромом, нефротическим синдромом, протекающим на фоне тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии, вторичным нефротическим синдромом;

– дети со стероидрезистентным нефротическим синдромом;

– пациенты, получившие в период исследования другие варианты терапии нефротического синдрома кроме стандартной стероидной

терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков).

Возраст детей – от 2 до 15 лет, средний возраст 7,2±3,5 лет, из них девочек было 38 человек (59,4%), мальчиков – 26 (40,6%).

На основе информации из истории болезни рассчитывалась полученная ребенком за фиксированный интервал времени доза преднизолона в миллиграммах (мг), миллиграммах на 1 килограмм массы тела в сутки (мг/кг/сут) и в миллиграммах на 1 квадратный метр площади поверхности тела в сутки (мг/м²/сут). Описательные статистики указанных параметров приведены в табл. 1.

Таблица 1

Описательные статистики дозы преднизолона

доза	минимальное значение	медиана	Максимальное значение
мг	25	1400	3930
мг/кг/сут	0,1	0,9	3,2
мг/м ² /сут	1,6	25,1	66,1
дни приема	5,0	57,0	240,0

Использование степенной трансформации Бокса-Кокса позволило избавиться от нелинейности и добиться нормальности распределения в исследуемой выборке [6]. Качество трансформации оценивалось по соответствию нормальному распределению на основании критерия Шапиро-Уилкса. Принимался 5% уровень значимости.

Масса тела детей изменяется быстрее, чем длина тела и сравнение показателей может быть проведено через короткие временные интервалы. В качестве зависимой переменной, отражающей наличие побочного эффекта – увеличения массы тела, были исследованы следующие прибавки массы тела:

– *абсолютная прибавка массы (dW)*, вычисленная как разность между двумя значениями массы тела, полученными в двух последовательных наблюдениях;

– *относительная прибавка массы тела (pW)*, определяемая как отношение разности между двумя значениями массы тела, полученными в двух последовательных наблюдениях к первичному наблюдению;

– разность z-оценок массы тела WAZ (*weight for age z-score*) и ИМТ – BAZ (*body mass index for age z-score*) вычисленные с использованием программы ANTHROPlus по предложенным ВОЗ справочным и стандартным показателям ФР детей (dWAZ и dBAZ соответственно) [8];

– скорость прироста массы тела и ИМТ, вычисленные как разница массы тела (ИМТ) или Z-оценок массы (ИМТ) к длительности интервала между последовательными наблюдениями ($vWAZ$ и $vBAZ$ соответственно).

Порядок измерений нумеровали в последовательности возрастания.

При проведении расчетов использовали пакеты программ *Statistica 6.1* и *MathCad 15*.

Результаты и их обсуждение. Описательные статистики массы и ИМТ детей до и после проведения ГКС терапии представлены в табл. 2. Для массы тела ($t=-2.96$, $df=49$, $p=0,005$) и ИМТ ($t=-3,12$, $df=63$, $p=0,003$) выявлены статистически значимые различия средних значений и формы распределений. Различия в возрасте первого и последующего наблюдения ($t=-12,9$, $df=63$, $p=0,001$) были статистически значимы. Все коэффициенты корреляции индикаторов ФР ($WAZ1$, $WAZ2$, $dWAZ$, $vWAZ$, $BAZ1$, $BAZ2$, $dBAZ$, $vBAZ$) с возрастом на момент первого и последующего наблюдения не отличались от нуля ($p>0,05$). При этом измеренные значения массы тела и ИМТ имели высокую корреляцию с возрастом ($r1=0,87$, $r2=0,88$, $p=0,001$ для массы тела, $r1=0,43$, $r2=0,44$ $p=0,001$ для ИМТ).

Таблица 2

Описательные статистики показателей ФР

	медиана	мин. значение	макс значение	25-й процентиль	75-й процентиль
WAZ1	1,09	-2,17	4,22	0,11	2,19
WAZ2	1,40	-0,79	4,51	0,62	2,17
BAZ1	1,38	-1,99	4,71	0,21	2,11
BAZ2	1,66	-1,74	5,56	0,81	2,62

Таблица 3

Статистические характеристики прибавок массы тела в исследуемой выборке

Показатель массы тела	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение	Значение критерия Шапиро-Уилкса
Прибавка (dW)	-4,0	2,0	9,0	2,0	2,67	$W=0,97$ $p=0,36$
Скорость прибавки (vW)	-22,8	9,0	53,1	11,8	14,66	$W=0,99$ $p=0,54$
Относит. прибавка (pW)	-11,8	6,3	33,3	8,1	10,47	$W=0,98$ $p=0,25$
Разница оценок ($dWAZ$)	-1,2	0,1	1,8	0,3	0,70	$W=0,98$ $p=0,74$
Скорость роста оценок ($vWAZ$)	-10,0	1,2	15,4	2,2	4,60	$W=0,96$ $p=0,06$

Статистические характеристики исследуемых прибавок массы тела, представлены в табл. 3. Как видно из представленных данных, все исследуемые показатели массы тела имели нормальное распределение.

Корреляционный анализ показал, что ни один из этих показателей не имел статистически значимой корреляции с возрастом на момент первого и повторного наблюдения, но наблюдалась статистически значимая связь массы и ее z-оценки на момент первого наблюдения и периода наблюдения. С повторными измерениями массы корреляция не получена (табл. 4).

Таблица 4

Значения коэффициента корреляции Спирмена

Прибавки массы тела	Масса без отеков до приема	WAZ1	интервал наблюдения
dW	0,0	-0,2	-0,1
vW	0,0	-0,2	-0,4*
pW	-0,3*	-0,3*	-0,1
$dWAZ$	-0,4*	-0,4*	-0,5*
$vWAZ$	-0,3*	-0,3*	-0,4*

Примечание: * – отмечены статистически значимые значения ($p<0,05$)

Распределение показателей, описывающих дозу преднизолона (табл. 1), отличалось от нормального распределения, поэтому максимизацией логарифма функции правдоподобия для них были подобраны степени трансформации Бокса-Кокса: для кумулятивной дозы (мг) – 0,3, мг/кг/сут – 0,35, мг/м²/сут – 0,25, длительности приема – 0,30 [7]. Полученные трансформированные показатели дозы предполагалось использовать в качестве регрессора.

Оценка корреляции показателей дозы с прибавками массы, представленная в табл. 5, показала, что наиболее сильная связь наблюдалась между прибавкой z-оценок массы тела и дозами, пересчитанными на килограмм массы и кв. м. поверхности тела.

Для двух предикторов, имеющих высокую корреляцию с дозой мг/м²/сут были построены уравнения регрессии: $dWAZ=0,65t$ Доза – 1,67 (1) $vWAZ=4,41t$ Доза – 10,39 (2)

Таблица 5

Значения коэффициента корреляции Пирсона

Прибавки массы тела	Трансформированное значение дозы			
	мг	мг/кг/сут	мг/м ² /сут	дни
<i>dW</i>	0,31*	0,48*	0,46*	0,31*
<i>vW</i>	0,01	0,67*	0,63*	0,01
<i>pW</i>	0,34*	0,58*	0,61*	0,34*
<i>dWAZ</i>	0,14	0,80*	0,82*	0,14
<i>vWAZ</i>	0,09	0,72*	0,73*	0,09

Примечание: * – отмечены статистически значимые значения ($p < 0,05$)

Коэффициент детерминации модели (1) составил 0,67. Проверка значимости модели показала наличие взаимосвязи между параметрами модели ($F(1,44)=89,0$ $p=0,000001$). Стандартная ошибка модели составила 0,41.

Коэффициент детерминации модели 2 составил 0,52. В результате проверки значимости модели выявлена взаимосвязь между параметрами модели ($F(1,48)=51,2$ $p=0,000001$). Стандартная ошибка модели составила 3,23.

Оценки модели (2) были хуже, чем модели (1), вычисление скорости прироста массы тела сложнее, чем расчет прибавки массы тела. Кроме того, отмечалась значительная вариабельность скорости прироста массы тела (в интервале от -10,04 до 15,39), связанная с малым интервалом повторных наблюдений. Все это делает предпочтительным использование модели (1).

Анализ остатков модели (1) показал, что их значения лежали в пределах от -1,76 до 1,07, среднее значение - 0,00, медиана - -0,02, распределение соответствовало нормальному распределению ($W=0,98$, $p=0,728$). Два наблюдения находились вне интервала стандартизованных остатков от -2 до 2, ошибка модели составила 4,3%. Значение критерия Дарбина-Уотсона составило 1,78, условия независимости наблюдений соблюдены. Условие гомоскедастичности проверено по диаграмме рассеивания стандартизованных остатков от стандартизованных предсказанных значений, показавшей, что разброс остатков приблизительно одинаков для всех значений стандартизованной предсказанной величины.

Таким образом, полученная модель оценки прибавки массы тела от дозы гормона была адекватна, имела ошибку прогноза 4,3% и объясняла большую часть (64%) дисперсии изменения z -оценок массы тела.

Поскольку разница z -оценок массы тела имела слабую корреляционную связь со значе-

ниями массы до приема преднизолона и длительностью интервала наблюдения, была проведена стандартная процедура регрессионного анализа с обязательным включением трех параметров. Результаты представлены в табл. 6. Новые параметры не внесли значимого вклада в модель. Скорректированный коэффициент детерминации составил 0,65, т. е. процент объясненной дисперсии практически не увеличился, $F(3,42)=28,4$, стандартная ошибка 0,42.

Таблица 6

Результаты оценки коэффициентов регрессии

	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	t (42)	p -уровень
Св. член	-2,35	0,54	-4,36	0,00
<i>WAZI</i>	-0,01	0,05	-0,16	0,88
Трансформированная доза, мг/м ² /сут	2,72	0,42	6,40	0,00
Длительность наблюдения, дней	0,11	0,57	0,18	0,85

Из прибавок, не требующих вычисления z -оценок, наибольшая корреляция наблюдалась между дозой в мг/кг/сутки (табл. 6), при этом уравнение регрессии имело вид:

$$vW = 11,95t \times \text{Доза} - 24,29 \quad (3)$$

Модель (3) была адекватна $F(1,62)=51,3$, $p < 0,000001$, стандартная ошибка составила 10,9, но коэффициент детерминации был низок 0,45. Включение в модель дополнительных параметров - возраста на момент первого и последующего наблюдения, продолжительности болезни и длительности приема гормонов не привело к существенному увеличению коэффициента детерминации ($R^2=0,47$), вклад же всех других параметров в модель за исключением дозы в мг/кг/сутки не был значим.

Значительного прироста объясненной дисперсии в моделях с большим числом параметров не наблюдалось, поэтому была выбрана простая зависимость z -оценки массы тела от кумулятивной дозы (мг/м²/сут), представленная на рис. 1.

Как видно из представленных данных, по мере увеличения принимаемой дозы преднизолона наблюдалось увеличение прибавки массы тела. Начиная с дозы 15 мг/м²/сут прибавка z -оценок массы тела детей, получающих преднизолон, превышала прибавку массы тела здо-

ровых детей соответствующего пола и возраста (нулевое значение $dWAZ$). Прием преднизолона в дозе 60 мг/м²/сут, назначаемый детям с нефротическим синдромом, приводил к увеличению прибавки z-оценок массы тела на 2 усл. ед.

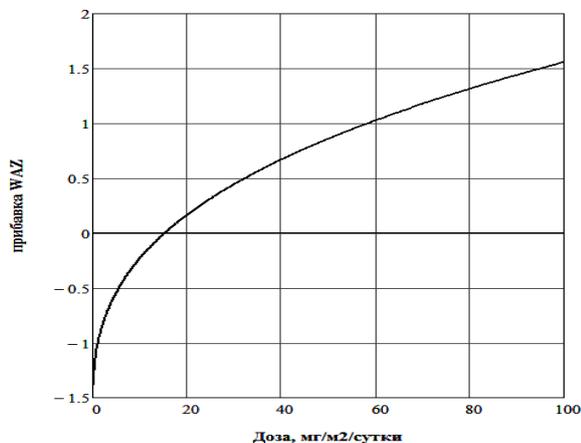


Рис. Зависимость прибавки массы тела ($dWAZ$) от дозы гормона

Таким образом, нами выявлен тренд увеличение массы тела детей на фоне ГКС терапии, зависящее от используемой дозы преднизолона. Эти данные согласуются с результатами других авторов, указывающих на зависимость избытка массы тела и ожирения у детей от полученной дозы ГКС [3,7]. Построенная регрессионная модель зависимости прироста массы тела от дозы преднизолона, дает возможность прогнозировать конечное увеличение массы тела детей, получающих высокие дозы ГКС препаратов. Полученная модель позволяет объяснить большую часть дисперсии изменения z-оценок массы тела. Следует отме-

тить, что представленная модель позволяет оценить ожидаемую прибавку массы тела ребенка на фоне применения конкретной дозы ГКС, так в случае, если до начала приема гормона пациент имел недостаток массы тела (z-оценки менее -1), то полученная им прибавка массы тела может не выходить за пределы нормальных величин. Это один из факторов, который объясняет различную частоту встречаемости избытка массы тела и ожирения у детей на фоне ГКС терапии.

Выводы:

1. Прибавка и скорость роста массы тела, выраженные в z-оценках являются индикаторами побочного эффекта – изменения массы тела детей на фоне кортикостероидной терапии.

2. Использование не прямых измерений массы тела, а их оценок по отношению к стандартным (справочным) показателям здорового ребенка дает возможность применять регрессионный анализ, обладающий высокой чувствительностью в отношении выявления взаимосвязи непрерывных величин.

3. Зависимость прибавки массы тела в условных единицах (z-оценках)

$$dWAZ = 0,647d^{0,35} - 1,679 \quad (4)$$

где d – полученная доза преднизолона в мг/м²/сут, может быть использована для прогнозирования увеличения массы тела детей на фоне ГКС терапии.

4. Анализ полученной регрессионной модели позволяет считать дозу преднизолона 15 мг/м²/сут – порогом, начиная с которого фиксируется увеличение массы тела.

MODELLING OF WEIGHT CHANGES IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME DURING GLUCOCORTICOID THERAPY

O.A. ZHDANOVA*, O.V. MINAKOVA**, O.V. KURIPTA**

* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State N.N. Burdenko Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation, 10, Studencheskaya Str., Voronezh, 394030, Russia e-mail: olga.vr9@yandex.ru

** Voronezh State Technical University, 84, the 20-letiya Oktyabrya Str., Voronezh, 394006, Russia, e-mail: olgmina@gmail.com

Abstract. The article presents a study of influence of prednisolone dose on the weight and body mass index in children with nephrotic syndrome. The research purpose was to determine a dependence of the change in weight and body mass index on a glucocorticosteroid dose received by a child during the nephrotic syndrome treatment. The study uses data obtained from the case histories of 64 patients with a steroid-sensitive nephrotic syndrome who were treated in Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 during 2001-2014. The research revealed that weight increment and velocity in standard deviation scale are the

most sensitive indicators of the change in body weight to the dose effect. The dose-effect dependence was determined by regression analysis using Box-Cox transformation to independent variables. The article presents models of dependence of increments and velocity in standard deviation scale of children's body weight on the prednisolone dose. It was determined that prednisolone dose increase leads to an increase in body weight. Starting with a 15 mg / m² / day dose, the increase in z-scores of body weight in children treated with prednisolone exceeded weight increase in healthy children of the same sex and age. Prednisolone dose of 60 mg / m² / day given to children with nephrotic syndrome resulted in an increase of body weight z-scores by more than 1 standard deviation scale, which corresponds to another percentile range, and even with the normal weight can lead to excess body weight.

Keywords: body weight, body mass index, weight increments, glucocorticosteroids, cumulative dose, nephrotic syndrome.

Литература

References

1. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом, [Электронный ресурс] URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf (дата обращения 14.09.2017).
2. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // Амурский медицинский журнал. 2014. №1(5). С. 10–29.
3. Adrenocortical suppression in children with nephritic syndrometreated with corticosteroids / M. Mantan [et al]. // Abstracts for the 17th IPNA Congress, Iguacu, Brazil. Pediatric Nephrology. 2016. Vol. 31, Issue 10. P. 1842.
4. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children // Arch. Dis. Child. 2016. Vol.101(9). P. e2. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311535.57.
5. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children // Arch Dis Child. 2016. Vol. 101(4). P. 365–370. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309522.
6. Applied Linear Statistical Models, Mc Graw-Hill/Irwin, Homewood, IL / M. Kutner [et al.], 2004.
7. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children / D. Hahn [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. Issue 3. Art. No.: CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
8. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. WHO Press, 2006, 336 p.

1. Clinical guidelines for health care for children with nephrotic syndrome, [online] URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf (date of circulation 14.09.2017). Russian.
2. Landyshev YUS. Mekhanizmy dejstviya i osnovnye terapevticheskie ehffekty glyukokortikoidov [Mechanisms of action and main therapeutic effects of glucocorticoids]. Amurskij medicinskij zhurnal. 2014;1(5):10 -29. Russian.
3. Mantan M, et al. Adrenocortical suppression in children with nephritic syndrometreated with corticosteroids. Abstracts for the 17th IPNA Congress, Iguacu, Brazil. Pediatric Nephrology. 2016;31(10):1842.
4. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. Arch. Dis. Child. 2016;101(9):e2. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311535.57.
5. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Arch Dis Child. 2016;101(4):365-70. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309522.
6. Kutner M, et al. Applied Linear Statistical Models, Mc Graw-Hill/Irwin, Homewood, IL; 2004.
7. Hahn D, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;3. Art. No.: CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
8. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. WHO Press; 2006.

УДК: 591.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16028

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ ПОСЛЕ ПОСТСТРЕССОРНОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Е.В. КОПЛИК, С.Я. КЛАССИНА

ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия, тел.: +7(905)5476234, e-mail: klassina@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению особенностей динамики восстановления сердечной деятельности у крыс с различной поведенческой активностью после экспериментального постстрессового геморрагического инсульта.

Эксперименты проводились на 30 самцах крыс линии Вистар. Предварительные испытания животных в тесте «открытое поле» позволили идентифицировать 2 группы крыс: поведенчески активные (15 крыс) и поведенчески пассивные (15 крыс). Через три дня после поведенческого тестирования все крысы подвергались стрессу (2-часовая суточная иммобилизация в течение 6 дней в домах), после чего они подвергались операции по модулированию внутримозгового кровоизлияния в левое хвостовое ядро с использованием модифицированной методики с двойной инъекцией крови. Для оценки состояния сердечнососудистой системы при стрессе и на 1-м, 3-м и 7-м днях восстановления у крыс регистрировали ЭКГ в течение 5 минут. Оценивалась частота сердечных сокращений, амплитуды зубцов и длительность сегментов ЭКГ. Для оценки механизмов вегетативной регуляции использовался нормированный коэффициент вариации сердечного ритма.

Показано, что динамика восстановления после стресса различна для активных и пассивных крыс. В первый день после инсульта у всех крыс наблюдается резкое снижение частоты сердечных сокращений, что способствует увеличению гипоксии и дефицита кислорода в миокарде. В результате при восстановлении активных крыс, которые имеют высокий уровень симпатического воздействия на сердце, вегетативный баланс нормализуется из-за усиления парасимпатических влияний, что в конечном итоге обеспечивает ритмическую работу сердца и предотвращает рост гипоксии в крови. Когда пассивные крысы с первоначально высоким уровнем парасимпатических воздействий на сердце восстанавливаются, напротив, усиливаются симпатические воздействия. Однако, несмотря на это, сердечный ритм пассивных крыс ниже, чем у активных крыс на 3-й и 7-й день выздоровления. В результате, когда восстанавливаются пассивные крысы, включаются другие механизмы, а именно: увеличивается сердечный выброс, что способствует доставке кислорода в ткани и предотвращает развитие гипоксии. В конце концов, как у активных, так и у пассивных крыс, баланс автономной нервной системы нормализуется, и активируются процессы восстановления ишемического миокарда.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; крысы, стрессовые эффекты; восстановление сердечной деятельности.

Эмоциональный стресс (ЭС) и связанные с ним психосоматические заболевания – одна из наиболее актуальных проблем медико-биологической науки [16]. В развитии стресса определяющая роль принадлежит острым или хроническим конфликтным ситуациям, в которых человек или животные лишены возможности удовлетворить ведущие социальные или биологические потребности [1,5,12,15]. Нервно-гуморальные изменения, возникающие при эмоциональном стрессе, оказывают генерализованное влияние на периферические органы [3,14]. Стрессорные воздействия у млекопитающих сопровождаются системной реакцией, проявляющейся в нарушении различных фи-

зиологических функций, однако ведущая роль принадлежит сердечно-сосудистым нарушениям [11,18].

Особую актуальность в настоящее время приобретает проблема развития постстрессорных нарушений мозгового кровообращения, самое тяжелое из которых – внутримозговое кровоизлияние, или геморрагический инсульт. Факторами риска заболевания считают возраст пациентов и стрессорные нагрузки, приводящие к повышению артериального давления и, как следствие, к разрыву сосудов мозга [5,19].

К настоящему времени накоплен обширный фактический материал, иллюстрирующий различия индивидуальной устойчивости мле-

копитающих к развитию отрицательных последствий эмоционального стресса [11,18]. Для прогностической оценки устойчивости животных к стрессу широко используется тест «открытое поле». В работах Е.В. Коплик (2002) было показано, что в данном тесте поведенчески активные крысы более устойчивы к стрессу, а пассивные крысы, наоборот, предрасположены к формированию нарушений при стрессорных воздействиях. Например, в открытом поле пассивные крысы более склонны к снижению кровотока в коре мозга и летальному исходу при ишемии, вызванной двусторонней окклюзией сонных артерий [9]. Установлена прямая корреляция между двигательной активностью животных и ЭКГ-показателями, отражающими нарушения сердечной деятельности в условиях гипокинезии. У поведенчески пассивных и активных особей наблюдается разная динамика биоэлектрической активности подкорковых структур мозга при стрессе [4]. Показано, что у поведенчески пассивных и активных особей предварительная эмоциональная стрессорная нагрузка изменяет динамику содержания норадреналина, дофамина и, в меньшей степени, серотонина в сенсомоторной коре мозга крыс после моделирования кровоизлияния в хвостатом ядре головного мозга [6]. Однако динамика процесса восстановления сердечной деятельности у крыс с различной поведенческой активностью после экспериментального пост-стрессорного геморрагического инсульта до сих пор остается не изученной.

Цель исследования – изучение особенностей динамики восстановления сердечной деятельности у крыс с различной поведенческой активностью после экспериментального пост-стрессорного геморрагического инсульта.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на крысах-самцах *Wistar* (30 крыс с массой тела 250-300 г). Предварительное тестирование животных по поведенческим реакциям в тесте «открытое поле» с помощью специальной компьютерной программы позволило выделить 2 группы крыс-самцов линии *Wistar*: поведенчески активные (15 особей, прогностически устойчивых к ЭС) и поведенчески пассивные (15 особей, прогностически предрасположенных к ЭС). Через 3 суток после поведенческого тестирования все крысы подвергались стрессорному воздействию (2-х часовая ежедневная иммобилизация в течение 6 дней в домиках), после чего их

оперировали, модулируя *внутри мозговое кровоизлияние* (ВМК) в левом хвостатом ядре, используя модифицированную методику с двойным введением крови [17].

Для оценки состояния сердечнососудистой системы в состоянии стресса и в 1-ые, 3-и, 7-ые сутки восстановления у крыс регистрировали ЭКГ в течение 5 минут во II-ом стандартном отведении. Для регистрации ЭКГ использовали компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр-8» (фирма «Нейрософт», Иваново, Россия). На основе полученной ЭКГ оценивали ЧСС (уд/мин), *амплитуды зубцов* (мс) и *длительность сегмента QRS* (мс) ЭКГ. Для оценки механизмов вегетативной регуляции и степени напряжения регуляторных систем использовали *нормированный коэффициент вариации кардиоинтервалов*, который рассчитывали по формуле: $CV = \sigma / M$ (%), где M – математическое ожидание динамического ряда *RR*-интервалов ЭКГ в мс, σ – среднеквадратическое отклонение в мс [2].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрической статистики. Достоверность различия одноименных показателей определяли на основе критерия Вилкоксона и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты их обсуждения. Ишемические повреждения миокарда после инсульта зависят от особенностей эндокринной и сердечнососудистой системы. При этом основная роль в обеспечении механизмов адаптации и восстановления принадлежит вегетативной нервной системе, а показатели variability сердечного ритма используются для оценки механизмов вегетативной регуляции и степени напряжения регуляторных систем. Метод позволяет выявить ранние изменения в работе механизмов регуляции, предшествующие метаболическим нарушениям.

В состоянии стресса (с) у пассивных крыс (П) по сравнению с активными крысами (А) показатель CV был значимо выше и составил $8,3 \pm 0,9\%$ против $4,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$). Это позволяет утверждать, что у активных крыс в состоянии стресса симпатические влияния на сердце были более выражены (рис. 1).

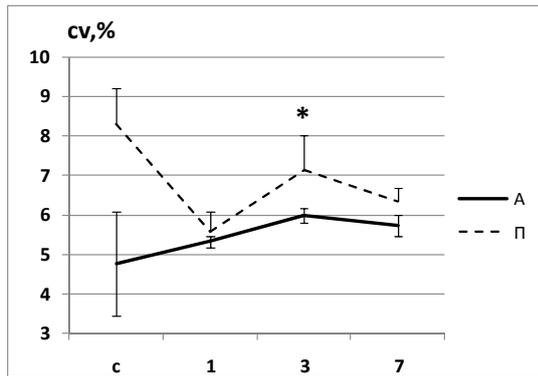


Рис. 1. Динамика коэффициента вариации сердечного ритма (CV,%) у активных (А, сплошная линия) и пассивных (П, пунктирная линия) крыс в процессе восстановления после инсульта (1-е, 3-и и 7-ые сутки). Обозначения: * – уровень значимости различия показателя ($p < 0,05$) по отношению к предыдущему состоянию

Из рисунка видно, что в процессе постинсультного восстановления уровень симпатических влияний на сердце у активных крыс (А) снижался, что подтверждается ростом показателя CV. Максимум показателя CV отмечен на 3-ий день восстановления и его величина составила $6,0 \pm 0,2\%$ против $4,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$) при стрессе, что позволяет говорить о смещении баланса вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону усиления парасимпатических влияний и снижении стресса. Процесс восстановления пассивных крыс (П), наоборот, характеризовался усилением симпатических влияний в 1-ые сутки и последующим достоверным их ослаблением к 3-им суткам ($p < 0,05$). Однако к 7-ым суткам баланс ВНС снова смещался в сторону усиления симпатических влияний. Отсюда следует, что в период восстановления у пассивных крыс отмечается тенденция к усилению симпатических влияний на сердце, а у активных, наоборот, – к ослаблению симпатических влияний. Все это позволяет утверждать, что в процессе восстановления после постстрессорного инсульта, как у активных, так и у пассивных крыс, происходит нормализация вегетативного баланса.

Ишемические повреждения миокарда после инсульта и процесс восстановления электрической активности проводящей системы сердца проявляются в зубцах и сегментах ЭКГ (табл. 1).

Таблица 1

Параметры ЭКГ при стрессе и в период восстановления после инсульта у активных (А) и пассивных (П) крыс

Параметры ЭКГ (в скобках диапазон нормы)	стресс				
	1 день	3 день	7 день		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	
ЧСС, уд/мин (250-350)	А	$464,56 \pm 10,88$	$434,75 \pm 6,95$	$467,13 \pm 11,85^*$	$450,25 \pm 13,37$
	П	$479,50 \pm 5,54$	$445,57 \pm 6,20\#$	$460,83 \pm 8,31\#$	$443,00 \pm 12,63\#$
QRS, мс	А	$149,00 \pm 27,42$	$84,50 \pm 8,58\#$	$68,75 \pm 3,82\#$	$92,00 \pm 14,99^*$
	П	$80,60 \pm 5,99$	$95,43 \pm 2,37$	$80,83 \pm 7,42$	$79,71 \pm 3,44$
Q, мВ	А	$-0,003 \pm 0,001$	$-0,03 \pm 0,02^*$	$-0,03 \pm 0,01$	$-0,01 \pm 0,01$
	П	$-0,020 \pm 0,010$	$-0,04 \pm 0,01$	$-0,03 \pm 0,01$	$-0,01 \pm 0,01$
R, мВ	А	$0,28 \pm 0,08$	$0,20 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,24^*$
	П	$0,21 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,02$
S, мВ	А	$-0,02 \pm 0,01$	$-0,05 \pm 0,03$	$-0,02 \pm 0,02$	$-0,03 \pm 0,03$
	П	$-0,12 \pm 0,07$	$-0,01 \pm 0,01$	$-0,01 \pm 0,01$	$-0,01 \pm 0,01\#$

Примечание: уровни значимости различий между одноименными показателями внутри групп представлены: * – $p < 0,05$ по отношению к состоянию стресс; # – $p < 0,05$ по отношению к предыдущему состоянию. Нормы показателей ЭКГ у крыс даны по [13]

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является важной интегральной характеристикой состояния сердечной деятельности. У крыс диапазон нормы по ЧСС составляет 250-350 уд/мин, однако после стрессорного воздействия ЧСС увеличивалась на 33,4%. Достоверных отличий ЧСС у активных и пассивных крыс не отмечено (табл.1), однако динамика изменения ЧСС в процессе восстановления у пассивных и активных крыс различна (рис. 2).

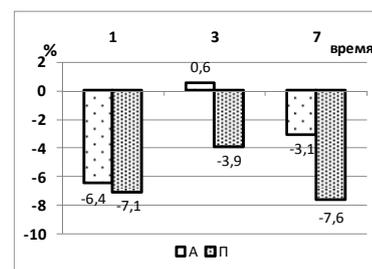


Рис. 2. Сдвиги средних значений ЧСС (%) по отношению к состоянию стресс у активных (А, светлый узор) и пассивных (П, темный узор) крыс в процессе восстановления после инсульта (1-е, 3-и и 7-ые сутки)

Из рис. 2 видно, что на протяжении всего восстановительного периода сдвиги ЧСС у крыс небольшие и не превышали 8%. Однако, как у активных, так и у пассивных крыс в 1-ые сутки восстановления отмечались наиболее выра-

Таблица 2

Сдвиги (%) параметров ЭКГ по отношению к состоянию стресса в 1-ый, в 3-ий и 7-ой день постстрессорного восстановления после ВМК у активных (А) и пассивных (П) крыс

Дни Сдвиги, %		1 день	3 день	7 день
сдв. QRS,%	А	-43,3	-53,9	-38,3
	П	18,4	0,3	-1,1
сдв. Q,%	А	-1016,7	-1183,3	-266,7
	П	-310,1	-266,7	-184,0
сдв. R,%	А	-30,6	-3,8	-15,2
	П	15,7	-15,4	3,1
сдв. S,%	А	-389,3	-244,6	-317,0
	П	-112,0	-111,2	-108,4

женные отрицательные сдвиги ЧСС, что говорит о снижении ЧСС в первые сутки после инсульта. На 3-и сутки ЧСС повышалась и практически возвращалась к стрессовому уровню, причем у активных крыс это носило более выраженный характер ($p < 0,05$) (табл. 1). Седьмые сутки восстановления характеризовались повторным снижением ЧСС, однако у активных крыс это снижение было менее выражено.

В процессе восстановления после ВМК меняются зубцы и сегменты ЭКГ. Известно, что в здоровом организме длительность QRS-комплекса выполняет защитную функцию в работе сердца: чем выше ЧСС, тем длиннее сегмент QRS, то есть тем более замедляется внутрижелудочковое проведение импульса. После ВМК у крыс этот механизм нарушается. Из данных табл. 1 видно, что если у пассивных крыс длительность сегмента QRS в 1-ый день восстановления повышалась, то в последующие дни восстановления становилась такой же, как при стрессе и далее практически не менялась в течение всего периода восстановления. У активных крыс в 1-ые сутки восстановления длительность сегмента QRS достоверно снижалась со $149,0 \pm 27,4$ до $84,5 \pm 8,6$ мс ($p < 0,05$), на 3-и сутки на фоне повышения ЧСС сегмент QRS продолжил снижаться до $68,7 \pm 3,8$ мс ($p < 0,05$), что позволяет думать о «включении» защитного физиологического механизма. Однако, уже к 7-ым суткам длительность сегмента QRS снова начинает расти до $92,0 \pm 15,0$ мс ($p < 0,05$) (табл. 1).

Тот факт, что динамика изменения параметров ЭКГ у активных и пассивных крыс была различной, произведем расчет относительных сдвигов параметров ЭКГ по отношению к уровню стресса (табл. 2). Такой подход позволит произвести корректный сравнительный анализ изменения параметров ЭКГ в процессе восстановления.

Из рис. 3 видно, что у пассивных крыс по сравнению с активными сразу после ВМК зубец Q был менее глубоким, а по мере восстановления его глубина постепенно снижалась. У активных крыс в 1-е 3-и сутки восстановления зубец Q был особенно глубоким, что говорит о наличии кислородного дефицита в миокарде, однако к 7-ым суткам его глубина также снижалась. Полагаем, что именно активные крысы имели наиболее выраженные ишемические повреждения миокарда после инсульта, хотя и те, и другие восстанавливались к 7-ым суткам.

Из данных табл. 2 видно, что и у крыс группы «А», и у крыс группы «П», отмечаются нарушения в работе сердца. Наиболее любопытным здесь является зубец Q, отражающий кислородный дефицит в тканях миокарда (рис. 3).

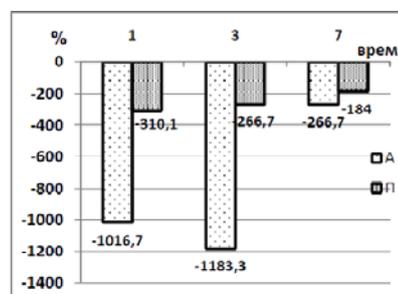


Рис. 3. Сдвиги средних значений амплитуды зубца Q (%) по отношению к состоянию стресс у активных (А, светлый узор) и пассивных (П, темный узор) крыс в процессе восстановления после инсульта (1-е, 3-и и 7-ые сутки)

Обобщая полученные данные по механизмам постинсультного восстановления сердечной активности активных и пассивных крыс, следует отметить:

У активных крыс в 1-ый день восстановления (сразу после ВМК) отмечено снижение ЧСС (-6,4%) и QRS (-43,3%), выраженное углубление зубца Q (-1016,7%), снижение амплитуды зубца R (-30,6%) вкуче с выраженным углублением зубца S (-389,3%). Все это свидетельствует в пользу нарушения работы механизмов вегета-

тивной регуляции. В соответствии с результатами исследования Коваленко снижение амплитуды зубца *R* вкуче с выраженным углублением зубца *S* отражает *состояние гипоксии* [10], а выраженное углубление зубца *Q* на ЭКГ – позволяет говорить о дефиците кислорода в тканях миокарда [7]. Полагаем, что 1-ый день после ВМК – тяжелый день в борьбе за выживание у активных крыс, обусловленный гипоксией.

Третий день восстановления у активных крыс характеризовался восстановлением ЧСС (0,6%) и дальнейшим снижением *QRS* (-53,9%). Зубец *Q* еще больше углубился (-1183,3%), а амплитуда зубца *R* практически восстановилась (-3,8%) вкуче со уменьшением глубины зубца *S* (-244,6%). Полагаем, что повышение ЧСС в этот период восстановления направлено на ликвидацию гипоксии, однако дефицит кислорода в миокарде остался прежним.

К 7-ому дню восстановления ЧСС снова проявила тенденцию к снижению (-3,1%) на фоне тенденции к нормализации *Q*-зубца (-266,7%). Кислородный дефицит в миокарде имеет тенденцию к снижению на фоне ослабления симпатических влияний на сердце. Полагаем, что все это позволяет говорить о нормализации вегетативного баланса у активных крыс и росте эффективности работы механизмов восстановления.

У пассивных крыс в 1-ый день восстановления также отмечено снижение ЧСС (-7,1%), но происходящее на фоне тенденции к росту длительности *QRS* (18,4%), что также говорит о нарушении механизмов вегетативной регуляции. Отмечено углубление *Q*-зубца (-310,1%), тенденция к повышению зубца *R* (15,7%) и снижению *S*-зубца (-112,0%). Тот факт, что амплитуда *R*-зубца отражает объем левого желудочка и фактически коррелирует с систолическим выбросом [8], позволяет говорить о тенденции к повышению сердечного выброса у пассивных крыс. Вероятно, у пассивных крыс на фоне нарушений в работе механизмов вегетативной регуляции, значимое снижение ЧСС компенсировалось повышением сердечного выброса, что и позволило избежать нарастания гипоксии в крови.

Третий день восстановления по сравнению с первым днем у пассивных крыс характеризо-

вался повышением ЧСС (-3,9%) и восстановлением длительности сегмента *QRS* (0,3%). Зубец *Q* становится менее глубоким (-266,7%), а амплитуда зубца *R* и глубины зубца *S* практически не меняются по отношению к 1-ому дню восстановления. Повышение ЧСС в этот период восстановления является защитной реакцией, предотвращающей появление гипоксии, но дефицит кислорода в миокарде снизился слабо.

К 7-ому дню восстановления ЧСС снова резко снижается на фоне нормализации *Q*-зубца и тенденции к росту амплитуды *R*-зубца. Рост амплитуды *R*-зубца позволяет говорить об увеличении систолического выброса. Вероятно, несмотря на снижение ЧСС у пассивных крыс на фоне усиления симпатических влияний на сердце компенсаторно увеличивается сердечный выброс.

Заключение. Процесс восстановления после постстрессорного инсульта у активных и пассивных крыс различен. В работе показано, что в первый день после инсульта у всех крыс резко снижается ЧСС, что способствует возникновению гипоксии и дефициту кислорода в миокарде. В результате при восстановлении активных крыс, имеющих при стрессе высокий уровень симпатических влияний на сердце, происходит нормализация вегетативного баланса, а именно усиливаются парасимпатические влияния, направленные на поддержание ритма сердца и предотвращающие рост уровня гипоксии в крови. При восстановлении пассивных крыс, имеющих исходно высокий уровень парасимпатических влияний на сердце, наоборот, усиливаются симпатические влияния на сердце. Однако, несмотря на это, у этих крыс ЧСС все же ниже, чем у активных крыс. В результате при восстановлении пассивных крыс включаются другие механизмы, а именно: компенсаторно повышается сердечный выброс, способствующий доставке кислорода тканям и предотвращающий развитие гипоксии. В конечном итоге, как у активных, так и у пассивных крыс, происходит нормализация баланса вегетативной нервной системы, активизируются процессы восстановления ишемизированного миокарда.

THE PECULIARITIES OF THE RECOVERY DYNAMICS OF HEART ACTIVITY IN THE RATS WITH VARIOUS BEHAVIORS AFTER POST-STRESS HEMORRHAGIC STROKE

E.V. KOPLIK, S.YA. KLASSINA

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, 8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia, tel.: +7(905)5476234, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the study of the features of the recovery dynamics of cardiac activity in the rats with different behavioral activity after an experimental post-stressor hemorrhagic stroke.

The experiments were performed on 30 male rats of Wistar line. Preliminary testing of animals in the "open field" test allowed the identification of 2 groups of rats: behaviorally active (15 rats) and behaviorally passive (15 rats). Three days after the behavioral testing, all rats were subjected to stress (2-hours daily immobilization for 6 days in the houses) after that they were undergo the operation for modulating intracerebral hemorrhage to the left tailed nucleus with the use a modified technique with a double blood injection. To assess the state of the cardiovascular system under stress and on the 1st, 3rd, and the 7th day of recovery, an ECG was recorded at rats for 5 minutes. The heart rate, the tooth amplitudes and the duration of the ECG segments were assessed. To evaluate the work of the mechanisms of vegetative regulation, the normalized coefficient of heart rate variation was used.

It is shown that the recovery dynamics after post-stress stroke is different for active and passive rats. On the first day after a stroke, all rats have a sharp decrease a heart rate, which contributes to increasing of hypoxia and oxygen deficiency in the myocardium. As a result, when restoring active rats that have a high level of sympathetic influences on the heart, the vegetative balance normalizes due to the intensification of parasympathetic influences, which ultimately ensures rhythmic work of the heart and prevents the growth of hypoxia in the blood. When passive rats with an initially high level of parasympathetic influences on the heart are restoring, on the contrary, sympathetic influences are intensified. However, in spite of this, the heart rate of passive rats is lower than at active rats on the 3-rd and 7-th day of recovery. As a result, when passive rats were restoring, other mechanisms are including, namely: the cardiac output is increasing, which promotes for the oxygen delivery to tissues and prevents the hypoxia development. In the end, both the active and passive rats, the balance of autonomic nervous system is normalized, and the processes of ischemic myocardium recovery are activated.

Key words: hemorrhagic stroke; rats, stressful effects; recovery of cardiac activity.

Литература

References

1. Анохин П.К. Эмоциональные напряжения как предпосылка к развитию неврогенных заболеваний сердечнососудистой системы // Вестник АМН СССР. 1965. Т. 20, № 6. С. 10–18.

2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2002. N24. С. 65.

3. Березина Т.П., Овсянников В.И. Механизмы подавления сократительной активности илиоцекальной зоны у кроликов при психогенном стрессе // Российский физиол. журнал. 2005. Т. 91, № 8. С. 893–902.

1. Anokhin PK. Emocional'nye napryazheniya kak predposylka k razvitiyu nevrogennykh zabolevanij serdechnosudustoj sistemy [Emotional tension as a prerequisite for the development of neurogenic diseases of the cardiovascular system]. Vestnik AMN SSSR. 1965;20(6):10-8. Russian.

2. Baevskij RM, Ivanov GG, CHirejkin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevskij PYA, Ku-kushkin YUA, Mironova TF, Priluckij DA, Semenov AV, Fedorov VF, Flejshman AN, Medvedev MM. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii ehlektrokardiograficheskikh sistem [Analysis of heart rate variability using electrocardiographic systems]. Vestnik aritmologii. 2002;24:65. Russian.

3. Berezina TP, Ovsyannikov VI. Mekha-nizmy po-davleniya sokratitel'noj aktiv-nosti iliocokal'noj zony u krolikov pri psikhogennom stresse [The mechanisms of suppression of contractile activity in the ileocecal area in rabbits during psychogenic stress]. Rossijskij fiziol. zhurnal. 2005;91(8):893-902. Russian.

4. 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).
4. Gladkikh PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkranial'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>.
5. Денисова Т.П., Шкода А.С., Малинова Л.И., Астафьева Н.Т. Социальный стресс как фактор риска ишемической болезни сердца // Терапевтический архив. 2005. Т. 77, № 3. С. 52–55.
5. Denisova TP, SHkoda AS, Malinova LI, Astaf'eva NT. Social'nyj stress kak faktor riska ishemicheskoy bolezni serdca [Social stress as a risk factor for coronary heart disease]. Terapevticheskij arkhiv. 2005;77(3):52-5. Russian.
6. Иванникова Н.О., Перцов С.С., Крылин В.В. Особенности содержания биогенных аминов в коре головного мозга при экспериментальном геморрагическом инсульте у крыс с различной поведенческой активностью // Бюл. exper. биол. и медицины. 2012. Т. 153, №5. С. 631–634.
6. Ivannikova NO, Percov SS, Krylin VV. Osobnosti soderzhaniya biogennykh aminov v kore golov-nogo mozga pri ehksperimental'nom gemorragicheskome insul'te u krys s razlichnoj povedencheskoj aktivnost'yu [Features of the content of biogenic amines in the cerebral cortex in experimental hemorrhagic stroke in rats with different behavioral activity]. Byul. ehksper. biol. i mediciny. 2012;153(5):631-4. Russian.
7. Кардиология в таблицах и схемах. / Под ред. М. Фрида, С. Грайнса. Пер.с англ. к.м.н. М.А. Осипова и к.м.н. Н.Н. Алипова. М.: "Практика", 1996. 728 с.
7. Kardiologiya v tablicakh i skhemakh. / Pod red. M. Frida, S. Grajnsa. Per.s angl. k.m.n. M.A. Osipova i k.m.n. N.N. Alipova. Moscow: "Praktika";1996. Russian.
8. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT, 1998. 672 с.
8. Karpov RS, Dudko VA. Ateroskleroz: patogenez, klinika, funktsional'naya diag-nostika, lechenie [Atherosclerosis: pathogenesis, clinic, functional diagnostics, treatment]. Tomsk: STT; 1998. Russian.
9. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т.1Х, N1. С. 16–18.
9. Koplik EV. Metod opredeleniya krite-riya ustojchivosti krys k ehmocional'nomu stressu [Method of determination of the criterion of resistance of rats to emotional stress]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2002;1KH(1):16-8. Russian.
10. Руководство по кардиологии. Практическое пособие. /Под ред. В.Н. Коваленко. Киев: "Морион", 2008. 1424 с.
10. Guidelines for cardiology. Practical guide. /Under the editorship of V. N. Kovalenko. Kyiv:" Morion"; 2008. Russian.
11. Судаков К.В. Избранные труды. Т.3 «Эмоции и эмоциональный стресс», 2012. 534 с.
11. Sudakov KV. Izbrannye trudy. T.3 «EHmocii i ehmocional'nyj stress» [Selected works. Vol. 3 " Emotions and emotional stress»]; 2012. Russian.
12. 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.
12. Tokarev AR, KHadarcev AA. Apparatro-programmnyj metod vyyavleniya professio-nal'nogo stressa i vozmozhnost' ego korrektsii metodom transkranial'noj ehlektrostimulyacii (krat-koe soobshchenie) [Hardware-software method of professional stress detection and the possibility of its correction by transcranial electrical stimulation (short message)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 15];4[about 7 p.]. Available from:

13. Трахтенберг И.М., Сова В.О., Шефтель Р.Е., Оникиенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). М.: «Медицина», 1978. 176 с.

14. 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.

15. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378.

16. 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.

17. Deinsberger W., Vogel J., Kuschinsky W., Auer L.M., Boker D.K. Experimental intracerebral hemorrhage: description of a double injection model in rats. // Neurol. Res. 1996. N5. P. 475–477.

18. O'Mahony C.M., Clarke G., Gibney S., Dinan T.G., Cryan J.F. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: Relevance to depression // Pharmacol. Biochem. Behavior. 2011. Vol. 97, N 4. P. 690–699.

19. Rainforth M.V., Schneider R.H., Nidich S.I. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis // Curr. Hypertens. Rep. 2007. N 6. P. 520–528.

<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719. Russian.

13. Trakhtenberg IM, Sova VO, Sheftel' RE, Onikienko FA. Pokazateli normy u labo-ratornykh zhivotnykh v toksikologicheskom ehksperimente (sovremennyye pred-stavleniya i metodicheskie podkhody, osnovnyye parametry i konstanty) [Norm indicators in laboratory animals in Toxicological experiment (modern concepts and methodological approaches, basic parameters and constants)]. Moscow: «Medicina»; 1978. Russian.

14. KHadarcev AA, Morozov VN, KHrupachev AG, Karaseva YUV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Norm indicators in laboratory animals in Toxicological experiment (modern concepts and methodological approaches, basic parameters and constants)]. Fundamental'-nyye issledovaniya. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

15. Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i voz-mozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

16. KHritinin DV, Olejnikova MM, Mikhajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, KHadarcev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v rea-bilitologii (diagnostika i korrekciya): Monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction): Monograph]. Tula; 2003. Russian.

17. Deinsberger W, Vogel J, Kuschinsky W, Auer LM, Boker DK. Experimental intracerebral hemorrhage: description of a double injection model in rats. Neurol. Res. 1996;5:475-7.

18. O'Mahony CM, Clarke G, Gibney S, Dinan TG, Cryan JF. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: Relevance to depression. Pharmacol. Biochem. Behavior. 2011;97(4):690-9.

19. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Curr. Hypertens. Rep. 2007;6:520-8.

УДК: 616.711

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16032

РЕЗУЛЬТАТИВНАЯ СХЕМА ФИЗИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ДОРСОПАТИЯХ

А.А. ЧИГАРЕВ*, Л.Г. АГАСАРОВ**

*ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
Иваньковское ш., д. 3, Москва, 125367, Россия

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Минздрава России, Новый Арбат ул., д. 32, Москва, 121099, Россия

Аннотация. Статья посвящена результатам применения оригинальной схемы воздействия при дорсопатиях, объединяющей экстракорпоральную ударно-волновую терапию и локальную инъекционную терапию. Под наблюдением находилось 90 пациентов в возрасте до 60 лет в фазе обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне с превалирующим мышечно-тоническим синдромом и энтезопатией. Пациенты были распределены на 3 лечебные группы, в которых в качестве базисного назначалось минимальное медикаментозное воздействие. Дополнительно к этому, в 1-ой группе проводили экстракорпоральную ударно-волновую терапию, а во 2-ой – локальную инъекционную терапию препаратом Траумель С. В 3-ей, основной группе применяли комплекс данных методов. С учетом кратности процедур, длительность воздействия во всех группах составила 3 недели.

По завершению лечения установлен приоритет основной группы, где суммарно «значительное улучшение» и «улучшение» составили 80,0%, тогда как в двух других группах данный показатель равнялся 50 и 63,3% соответственно. *Клинические результаты были верифицированы данными объективно-го обследования.* Катамнестическое обследование, проведенное по истечении полугода, подтвердило терапевтическую надежность предложенного комплекса; в первую очередь это касалось частоты обострений и среднего срока снижения болевых ощущений.

В целом, ударно-волновое воздействие и инъекционная терапия, улучшают микрогемодициркуляцию, обладают анальгетическим и миорелаксирующим эффектом, причем локальная инъекционная терапия – в фазе обострения, а экстракорпоральную ударно-волновую терапию – в стадии ремиссии. Однако в случае их сочетанного применения локальной инъекционной терапии нивелирует отставленность действия ударной волны в острой фазе заболевания.

Ключевые слова: дорсопатия, мышечно-тонический синдром, энтезопатия, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, локальная инъекционная терапия, Траумель С.

Введение. Боль в спине, особенно в ее нижнем отделе, является непреходящей медицинской проблемой. При этом весомая роль патологии мягких тканей в формировании болевого синдрома – основного проявления дорсопатии, предопределяет необходимость использования специальных лечебных техник [2-5,7,12-18]. Среди последних выделяется *экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ)*, обеспечивающая анальгетическое, противовоспалительное и миорелаксирующее влияние. Однако определенным недостатком метода является развитие вторичных эффектов (нормализация микроциркуляции, стимуляция неогенеза и тканевого метаболизма) только через 3-6 месяцев [6,11].

Данная особенность определяет целесообразность дополнения ЭУВТ подходом, ускоряющим реализацию ее действия через иные механизмы. Оптимальной в этом плане пред-

ставляется *локальная инъекционная терапия (ЛИТ)* препаратом Траумель С. Данное средство рассматривают в качестве безопасной альтернативы НПВП, способствующей быстрой и долгосрочной деактивации болевых зон [1,2,8]. Интерес к предложенной схеме усиливается тем, что в доступной литературе не обнаружено данных о сочетанном использовании указанных техник при дорсопатиях, что и определило цель настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 90 пациентов (52 женщины и 38 мужчин) в возрасте от 27 до 60 лет в фазе обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне; среди патологии мягких тканей доминировал мышечно-тонический синдром большой и средней ягодичных мышц, поверхностных окологривных мышц на уровне поясничного отдела и энтезопатия задней длинной крестцово-

подвздошной связки. Параллельно было проведено обследование 20 здоровых добровольцев в возрасте от 29 до 43 лет, результаты которого принимались за нормальные значения.

Методы обследования:

– клиническое обследование, дополненное методами лучевой диагностики;

– анализ болевого компонента, включающий оценку его количественного восприятия по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ), измерение порога переносимости боли путем тензоалгометрии (индикатор боли «*F-METER*», «*Storz Medical AG*», Швейцария), тестирование качественных характеристик алгий по Мак-Гилловскому болевому опроснику;

– оценка состояния мышц по *индексу мышечного синдрома* (ИМС) и результатам поверхностной электромиографии (миограф «*Nicolet Care Fusion*», США);

– компьютерная динамическая кренометрия пояснично-крестцового отдела позвоночника (система «*MES 9000 Dynamic ROM*», «*Myotronics-Noromed*», США);

– психологическое тестирование с использованием опросника САН и шкалы тревоги Спилбергера; в последнем случае выделяли личностную тревожность (тревогу как черту личности) и реактивную тревожность (тревогу как преходящее состояние);

– *лазерная доплеровская флоуметрия* (ЛДФ), регистрирующая механические колебания, связанные с изменением перфузии микроциркуляторного русла в зоне измерения (лазерный анализатор «*ЛАКК-ОП*», ООО НПП «*ЛАЗМА*», Россия). В качестве тестируемой была выбрана область задней верхней ости подвздошной кости. Рассчитывались следующие параметры: *M* – средняя тканевая перфузия крови в границах времени регистрации, *АС/АД* – соотношение артериальной и венозной перфузии микроциркуляторного русла, *NT* – общий нейрогенный симпатический тонус артериол.

Методы лечения. Пациенты были распределены на 3 рандомизированные группы, по 30 человек в каждой. Всем больным в качестве базисной назначалось минимально необходимое медикаментозное воздействие (НПВП, миорелаксанты, венотоники, витамины группы В).

Дополнительно к этому, в 1-ой группе проводили ЭУВТ во 2-ой – ЛИТ. В 3-ей, основной группе применяли комплекс из данных методов. При этом цикл ЭУВТ состоял из 6 процедур

с кратностью 2 раза в неделю, а ЛИТ – из 9 процедур, проводимых 3 раза в неделю (в 3-ей группе – в дни, свободные от ЭУВТ). Таким образом, длительность воздействия во всех группах составила 3 недели.

ЭУВТ выполняли на аппарате «*MASTERPULS MP200*» («*STORZ MEDICAL AG*», Швейцария), используя аппликатор с передатчиком пневматических радиальных импульсов (*R-SW D-Actor* диаметром 35 мм (*D35*)); давление – на уровне порога переносимости боли, 2–2,5 бар; экспозиция – 2500 ударно-волновых импульсов; частота – по субъективным комфортным ощущениям, около 15 Гц, с возможностью изменения; методика – лабильная по болевому рисунку со скоростью перемещения аппликатора 3 см/сек. и аппликаторным треком 5–8 см.

Курс ЛИТ из 5 инъекций осуществляли комплексным препаратом Траумель С (фирма *Heel*, Германия) в объеме 2,2 мл на 1 процедуру. Препарат вводили в объеме 0,4–0,6 мл в мышечные болевые и триггерные точки большой и средней ягодичных мышц, поверхностных околопозвоночных мышц на уровне поясничного отдела и в энтезопатические болевые точки. Кроме того, исходя из стандартных правил рефлексотерапии, выбирали точки *V25-V30*, *V36*, *V53*, *V54* и *VB30*.

При оценке эффективности значительным улучшением считалось отсутствие жалоб и полное купирование объективной симптоматики с явной положительной динамикой результатов тестирования и аппаратных методов диагностики. Под улучшением понималось уменьшение жалоб и выраженности объективных клинических проявлений. О незначительном улучшении свидетельствовало снижение интенсивности боли без существенных перемен в объективной симптоматике. Оценка «без эффекта» определялась отсутствием изменений со стороны проявлений болезни, а «ухудшение» – их увеличением.

Полученный цифровой материал обработан с использованием пакета статистических программ «*Statgraphics*», разработанного фирмой *BICS JNS* (США).

Результаты и их обсуждение. Дебют заболевания зафиксирован у 11,1% пациентов, в остальных наблюдениях процесс носил хронический характер, длящийся от одного до десяти и более лет. При этом отмечалось от 2 до 4 обо-

стрений в год, со средней продолжительностью последнего в $1,8 \pm 0,5$ недели.

Болевой синдром был локализован в поясничной (поверхностные околопозвоночные мышцы), крестцовой (задняя длинная крестцово-подвздошная связка) и ягодичной (большая и средняя ягодичные мышцы) областях. Уровень болевых ощущений в основном оценивался как выраженный (у 34,4% лиц) и умеренно выраженный (65,6%), при их средней интенсивности по ВАШ в $7,2 \pm 0,7$ баллов. Тензоалгометрия свидетельствовала о наличии гипералгезии с центральной и периферической сенситизацией ноцицепторов. Наиболее низкий порог переносимости боли, вызванной давлением, был зафиксирован в области задней верхней ости подвздошной кости, наиболее высокий – в области поясничных околопозвоночных мышц. Средние индексы Мак-Гилловского болевого опросника подтвердили роль сенсорно-дискриминативного и аффективно-мотивационного компонентов реализации боли при обострении пояснично-крестцовой дорсопатии.

В подавляющем большинстве наблюдений были выявлена деформация поясничного отдела позвоночника, чаще в виде сколиоза (72,2%) и сглаженности поясничного лордоза (83,3%). Путем рентгенологической и томографической визуализации установлены структурные изменения в виде признаков остеохондроза (93,3%), протрузий и грыж межпозвоночных дисков (82,2%), спондилоартроза (58,9%), спондилеза (46,7%), коксартроза (12,2%).

Качественное состояние заинтересованных мышц (большой и средней ягодичных, поясничных околопозвоночных) на стороне поражения определялось по ИМС, свидетельствующему об умеренной степени нарушений. С целью дополнительного анализа проводилась поверхностная (глобальная) электромиография в покое, подтвердившая средний уровень мышечного гипертонуса.

Ограничение объема активных движений в поясничном отделе позвоночника, в сагиттальной и фронтальной плоскостях, наблюдалось у 92,2% пациентов. Компьютерной динамической кренометрией было подтверждено сочетание сагиттальной гипомобильности и фронтальной гипермобильности.

У 84,4% больных отмечались изменения в психической сфере в виде астенических, тревожных и депрессивных расстройств. По данным тестирования с помощью шкалы Спилбер-

гера *реактивная тревожность* (РТ) составила $55,8 \pm 5,5$ баллов, *личностная тревожность* (ЛТ) – $38,7 \pm 3,5$ баллов, достоверно отличаясь от показателей здоровых добровольцев, где средние показатели РТ и ЛТ равнялись $26,4 \pm 2,0$ и $24,4 \pm 1,8$ баллам соответственно. Также установлено снижение средних цифр опросника САН: самочувствия до $2,15 \pm 0,14$, активности до $1,64 \pm 0,09$, настроения до $2,30 \pm 0,16$ баллов. В группе здоровых лиц средние баллы были достоверно выше, в пределах 5,17–5,31.

В ходе ЛДФ у большинства (81,1%) пациентов выявлена застойно-ишемическая форма микрогемодициркуляторных расстройств. Анализ распределения осцилляций кровотока по частотным диапазонам обозначил преобладание амплитуд нейрогенных симпатических колебаний и дыхательной волны. Этот факт свидетельствует о доминировании нейрогенной симпатической регуляции над другими артериолярными тонус-формирующими влияниями, а также сочетании артериолярного гипертонуса и веноулярного застоя.

Таким образом, в ходе исследования верифицированы болевой и мышечно-тонический синдромы, органические и функциональные нарушения в опорно-двигательной системе, изменения психоэмоциональной сферы и микрогемодициркуляторные расстройства.

Отталкиваясь от этих данных, после окончания лечения был проведен анализ результативности воздействия, отразивший приоритет третьей (основной) группы. Именно в ней отмечено доминирование позиций «значительное улучшение» и «улучшение» (80,0%), в отличие от 1-ой группы, где совокупность «незначительного улучшения» и «без эффекта» составила 43,3% (табл. 1). Последнее можно объяснить отставленностью анальгетического действия ЭУВТ, нивелируемой в основной группе дополнительным применением ЛИТ, обуславливающей, к тому же, потенцирование эффектов.

Наблюдаемые различия касались как скорости регресса, так и изменений параметров болевого синдрома. Средний срок устойчивого снижения болевых ощущений в основной группе составил 5,5 дней, достоверно превосходя показатели 1-ой (8,9 дней) и 2-ой (7,2 дня) групп. При этом в основной группе была выявлена весомая коррекция показателей болевого синдрома. В частности, болевые ощущения по ВАШ у больных этой группы снизились на 61,6%, тогда как в 1-ой группе на 38,2%, а во 2-ой – на 52,0% (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная эффективность воздействия в группах

Группы	n	Оценка									
		Значительное улучшение		Улучшение		Незначительное улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	30	7	23,3	8	26,7	7	23,3	6	20	2	6,7
2	30	9	30	10	33,3	5	16,7	4	13,3	2	6,7
3	30	13	43,3	11	36,7	5	16,7	1	3,3	0	0

Примечание: n – число наблюдений

Таблица 2

Динамика болевого синдрома по ВАШ

Группы	До лечения	После лечения
1 (n=30)	6,8±0,7	4,2±0,4
2 (n=30)	7,5±0,8	3,6±0,4*
3 (n=30)	7,3±0,7	2,8±0,3*

Примечание: n – число наблюдений,

* – достоверность различий показателей до и после лечения $p < 0,05$

Таблица 3

Изменения объема активных движений в поясничном отделе позвоночника по данным компьютерной динамической крениометрии

Движение	Группа	Объем активных движений, градусы			
		1	2	3	Норма
Сгибание	До	36,7±2,9	34,9±2,5	36,1±2,7	60,0
	После	41,8±3,2*	45,7±3,6*	50,2±4,2*	
Разгибание	До	15,5±1,1	13,7±1,0	15,2±1,2	25,0
	После	17,5±1,2	17,9±1,6	20,0±2,4*	
Латерофлексия влево	До	30,1±2,9	31,8±3,0	31,4±3,1	25,0
	После	29,5±2,8	27,9±2,6	27,4±2,6*	
Латерофлексия вправо	До	31,1±3,2	32,8±3,3	32,4±3,1	25,0
	После	30,3±2,8	28,4±2,7*	27,8±2,6*	

Примечание: * – достоверность различий при статистической значимости $p < 0,05$

Динамика параметров локальной микроциркуляции по данным ЛДФ

Группы		Параметры микроциркуляции					
		Пораженная сторона			Контралатеральная сторона		
		M, п.е.	AC/AD, у.е.	NT, мм рт.ст./п.е.	M, п.е.	AC/AD, у.е.	NT, мм рт.ст./п.е.
1 (n=30)	До	10,3±3,4	1,07±0,27	30,61±9,65	15,8±5,2	1,44±0,35	19,93±4,03
	После	10,1±3,2	0,56±0,14*	37,13±10,32			
2 (n=30)	До	8,1±2,7	0,74±0,20	52,42±12,31	12,4±4,1	0,99±0,26	25,43±5,67
	После	13,4±4,3*	0,86±0,24	23,23±5,65*			
3 (n=30)	До	9,0±2,8	0,81±0,22	43,85±10,54	13,8±4,6	1,12±0,28	21,92±4,25
	После	10,8±3,5	0,69±0,17	32,48±10,06*			

Примечание: * – достоверность различий при статистической значимости $p < 0,05$

В результате лечения в основной группе, в отличие от двух других, выявлено достоверное снижение ИМС и амплитуды биопотенциалов заинтересованных мышц в покое по данным поверхностной электромиографии. В процессе компьютерной динамической крениометрии наиболее выраженная нормализация объема активных движений в поясничном отделе позвоночника была также отмечена у пациентов основной группы (табл. 3).

Анализ рассчитываемых параметров локальной микроциркуляции крови после лечения выявил преимущество 2-ой группы в виде улучшения тканевой перфузии на 65,4% (M), снижения веноулярного застоя на 16,2% (AC/AD) и уменьшения общего нейрогенного симпатического тонуса артериол на 55,7% (NT). Для сравнения – в 1-ой и 3-ей группах веноулярный застой, напротив, увеличился на 47,7% и 14,8% соответственно; общий нейрогенный симпатический тонус артериол в 1-ой группе поднялся на 21,3%, а в 3-ей группе снизился на 25,9% (табл. 4).

Таким образом, ЛИТ оказывает наиболее выраженное положительное влияние на состояние микроциркуляции крови за счет улучшения тканевой перфузии, снижения нейрогенного артериолярного гипертонуса и уменьшения веноулярного застоя.

Анализ психического статуса отразил позитивную динамику параметров шкалы Спилбергера и опросника САН во всех группах параллельно с регрессом астенических и тревожных расстройств. Однако только под влиянием предложенного комплекса достигнутые прогрессивные изменения были статистически достоверны. В качестве примера в табл. 5 представлена динамика показателей шкалы тревоги

Таблица 4 Спилбергера по группам.

Спустя полгода после лечения 63 пациентам было проведено катамнестическое обследование, подтвердившее терапевтическую устойчивость лечебного комплекса. В первую очередь, это касалось частоты рецидивов (табл. 6) и среднего срока снижения болевых ощущений в этой фазе.

Таблица 5

Динамика показателей шкалы тревоги Спилбергера (в баллах)

Группа	n	Реактивная тревожность		Личностная тревожность	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	30	53,8±5,4	46,9±4,9	36,6±3,2	34,9±2,9
2	30	59,3±5,8	45,6±4,4	40,2±3,8	33,4±3,3
3	30	54,4±5,2	37,6±3,9*	39,3±3,5	30,4±3,3*
Здоровые	20	26,4±2,0		24,4±1,8	

Примечание: * – достоверность различий показателей $p < 0,05$

Таблица 6

Рецидивы заболевания в группах больных

Группы больных	Число наблюдений	Количество обострений	
		Абс.	%
1-ая	21	5	23,8
2-ая	21	8	38,1
3-ья	21	3	14,3*

Примечание: * – достоверность различий между группами $p < 0,05$

При этом в 1-ой и 2-ой группах для уменьшения боли на фоне стандартной медикамен-

тозной терапии требовалось от 5,9 до 8,1 дней, а в 3-ей группе этот период составил в среднем 4,5 дня. Кроме того, если в 1-ой и 2-ой группах уровень кратковременных болевых ощущений в фазе ремиссии снизился до 2,8 и 3,3 баллов ВАШ соответственно, то в 3-ей группе его падение достигло 1,7 баллов. Индексы Мак-Гилловского болевого опросника, параметры мышечно-тонического синдрома и локальной микроциркуляции крови продемонстрировали аналогичные изменения.

Таким образом, ударно-волновое воздействие и инъекционная терапия улучшают микрогемоциркуляцию, отличаются анальгетическим, миорелаксирующим и психотропным действием. Однако на этапе обострения большей эффективностью обладает инъекционная, а в стадии ремиссии – ударно-волновая терапия. В случае их объединения наблюдается потенцирование эффектов, причем инъекции нивелируют отставленность благотворного влияния ударной волны на мягкие ткани. В свою очередь, ударно-волновая терапия обеспечивает устойчивость отдаленных результатов.

PERFORMANCE SCHEME OF PHYSICAL IMPACT IN DORSOPATHIES

A. CHIGAREV*, L. AGASAROV**

* Federal State Autonomous Institution "Medical and Rehabilitation Center" Ministry of Health of the Russian Federation, Ivankovskoe Sh., 3, Moscow, 125367, Russia

**Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" Ministry of Health of the Russian Federation, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia

Abstract. The article is dedicated to the results and perspectives of the use of the original physical treatment scheme, which includes extra-corporal shock-wave therapy (ESWT) and local injection therapy (LIT) for dorsopathy. 90 patients aged to 60 having lumbar and sacral level *dorsopathy* with prevailed muscular hypertension syndrome and enthesopathy in *exacerbation* were participating in the study. Patients were allocated to 3 treatment groups, in which the minimum medication was prescribed as the baseline. In addition, the 1st group was provided with extra-corporal shock-wave therapy (ESWT), the 2nd one - with local injection therapy (LIT) with Traumeel S. The 3d one, which was the main one, had extra-corporal shock-wave therapy (ESWT) and local injection therapy (LIT). The duration of exposure in correlation with a number of procedures was 3 weeks for all groups.

The post-treatment comparative analysis shows that the 3d group, mentioned as the main one, got "significant improvement" and "improvement" (80.0%), whereas the 1st and 2nd groups had only 43.3% and 30.0% "insignificant improvement" and "no effect" accordingly. Clinical results were verified by objective survey data. Catamnesis provided in 6 months follow-up evaluation confirmed the therapeutic effect of the proposed treatment complex; first of all it concerned the frequency of exacerbations and the average period of pain reduction.

In general, it is shown that both ESWT and LIT with Traumeel S have an analgesic and detonating effect on abnormal muscle tension, improve local microhemocirculation; LIT - in the phase of exacerbation, and ESWT

- in the stage of remission. The delayed treatment effect of the shock-wave on soft tissues in the acute phase is offset by the additional use of LIT.

Keywords: dorsopathy, muscular hypertension syndrome, enthesopathy, extracorporeal shock-wave therapy, local injection therapy, Traumeel S.

Литература

References

1. Агасаров Л.Г. Руководство по рефлексотерапии. Учебное пособие. М.: Арнебия, 2001. 304 с.

1. Agasarov LG. Rukovodstvo po refleksoterapii. Uchebnoe posobie [Guide to reflexology. Textbook]. Moscow: Arnebiya; 2001. Russian.

2. Агасаров Л.Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях: Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2010. 96 с.

2. Agasarov LG. Tekhnologii vosstanovitel'nogo lecheniya pri dorsopatiyakh: Uchebnoe posobie. 2-e izd., pererab. i dop [Rehabilitation technology when explained: a tutorial. 2nd ed., re-developed and additional]. Moscow: Vuzovskij uchebnik: INFRA-M; 2010. Russian.

3. Агасаров Л.Г., Беляева Е.А., Москвин С.В., Купеев Р.В. Анальгезия при хроническом болевом синдроме у больных с дорсопатией пояснично-крестцового отдела позвоночника и психоэмоциональным стрессом. В сборнике: Медицинские технологии в клинической практике к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 11–23.

3. Agasarov LG, Belyaeva EA, Moskvina SV, Kupeev RV. Anal'geziya pri khronicheskom bolevoem sindrome u bol'nykh s dorsopatiej poyasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika i psikhoemotsional'nym stressom. V sbornike: Medicinskie tekhnologii v klinicheskoy praktike k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnykh statej) [Analgesia in chronic pain syndrome in patients with dorsopathy of the lumbosacral spine and psycho-emotional stress. In the collection: Medical technologies in clinical practice to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.

4. Агасаров Л.Г., Купеев Р.В., Беляева Е.А. Возможности комплексного лечения миофасциального болевого синдрома (обзор литературы). В сборнике: Не медикаментозные медицинские технологии к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 45–54.

4. Agasarov LG, Kupeev RV, Belyaeva EA. Vozmozhnosti kompleksnogo lecheniya miofascial'nogo bolevo-go sindroma (obzor literatury). V sbornike: Ne medikamentoznye medicinskie tekhnologii k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnykh statej) [Possibilities of complex treatment of myofascial pain syndrome (literature review). In the collection: non-Drug medical technologies for the 25th anniversary of the University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.

5. Агасаров Л.Г., Купеев Р.В., Жеребцова В.А. Боль в спине. причины и перспективы лечения (обзор литературы). В сборнике: Медицинские технологии в клинической практике к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 24–38.

5. Agasarov LG, Kupeev RV, Zherebcova VA. Bol' v spine. prichiny i perspektivy lecheniya (obzor literatury). V sbornike: Medicinskie tekhnologii v klinicheskoy praktike k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnykh statej) [Backache. causes and prospects of treatment (literature review). In the collection: Medical technologies in clinical practice to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.

6. Васильев А.Ю., Егорова Е.А. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия в лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. М.:

6. Vasil'ev AYU, Egorova EA. EHkstrakor-poral'naya udarno-volnovaya terapiya v le-chenii travm i zabo-levanij oporno-dvigatel'nogo apparata [Extracorporeal

ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 96 с.

7. Жарков П.Л., Жарков А.П., Бубновский С.М. «Поясничные» боли. Диагностика, причины, лечение. М., 2001. 143 с.

8. Керсшот Я. Клиническое руководство по биопунктуре. Использование инъекций биопрепаратов в ежедневной практике. Пер. с англ. М.: Арнебия, 2013. 224 с.

9. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛЕНАНД, 2016. 496 с.

10. Лувсан Г. Очерки методов восточной рефлексотерапии. 3-е изд., перераб. и доп. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1991. 432 с.

11. Миронов С.П., Бурмакова Г.М., Цыкунов М.Б. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета. М.: Типография «Новости», 2006. 292 с.

12. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. №1. С. 19–22.

13. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 368 с.

14. Понтинен П., Гледич Й., Потманн Р. Триггерные точки и триггерные механизмы. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2009. 96 с.

15. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (Вертеброневрология): Руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 672 с.

16. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 120 с.

shock wave therapy in the treatment of injuries and diseases of the musculoskeletal system]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Me-dicina»; 2005. Russian.

7. Zharkov PL, Zharkov AP, Bubnovskij SM. «Poyasnichnye» boli. Diagnostika, prichiny, lechenie. Moscow; 2001. Russian.

8. Kersshot YA. Klinicheskoe rukovodstvo po biopunktуре. Ispol'zovanie in'ekcij biopreparatov v ezhdnevnoj praktike. Per. s angl. [Clinical guide to biopuncture. The use of injections of biologics in daily practice. Per. with English]. Moscow: Arne-biya; 2013. Russian.

9. Krupatkin AI, Sidorov VV. Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya mikro-cir-kulyatorno-tkanevykh sistem: kolebaniya, informaciya, nelinejnost'. Rukovodstvo dlya vrachej [Functional diagnostics of micro-circulatory-tissue systems: oscillations, in-formation, nonlinearity. Guide for doctors]. Moscow: LENAND; 2016. Russian.

10. Luvsan G. Ocherki metodov vostochnoj refleksoterapii. 3-e izd., pererab. i dop. [Essays methods of Oriental reflexology. 3rd edition revised and updated]. Novosibirsk: Nauka. Sib. otd-nie; 1991. Russian.

11. Mironov SP, Burmakova GM, Cyku-nov MB. Poyasнично-krestcovyj bolevoj sindrom u sportsmenov i artistov baleta [Lumbosacral pain syndrome in athletes and ballet dancers]. Moscow: Tipografiya «Novosti»; 2006. Russian.

12. Parfenov VA. Prichiny, diagnostika i lechenie boli v nizhnej chasti spiny [Causes, diagnosis and treatment of lower back pain]. Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika. 2009;1:19-22. Russian.

13. Podchufarova EV, Yakhno NN. Bol' v spi-ne [Back-ache]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2014. Russian.

14. Pontinen P, Gledich J, Potmann R. Triggernye toчки i triggernye mekhaniz-my. Per. s nem [Trigger points and trigger mechanisms. translation from German]. Moscow: Arnebiya; 2009. Russian.

15. Popelyanskij YAYU. Ortopedicheskaya nevrologiya (Vertebronevrologiya): Rukovo-dstvo dlya vrachej. 5-e izd., pererab. i dop. [Orthopaedic neurology (Vertebroneurology): a guide for physicians. 5th edition, revised and enlarged]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. Russian.

16. Rachin AP, YAkunin KA, Demeshko AV. Miofascial'nyj bolevoj sindrom: ruko-vodstvo [Myofascial pain syndrome: guide]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2011. Russian.

17. 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_5a38d3425cbed3.24947719

18. Трэвелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. В 2 томах. Т. 1. Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 1192 с.

19. Russell I.J. Myofascial pain syndrome and fibromyalgia syndrome in Raj's Practical Management of Pain, 4th ed. // Ed. H. Benzon. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008. P. 1319.

17. Tokarev AR, KHadarcev AA. Apparatno-programmnyj metod vyyavleniya professio-nal'nogo stressa i vozmozhnost' ego korrekcii metodom transkranial'noj ehlektrostimulyacii (kratkoe soobshchenie) [Hardware-software method of professional stress detection and the possibility of its correction by transcranial electrical stimulation (short message)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 15];4[about 7 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbed3.24947719. Russian.

18. Trehvell DG, Simons DG. Miofasci-al'nye boli i disfunkcii: Rukovodstvo po triggernym tochkam. V 2 tomakh. T. 1. Per. s angl. 2-e izd., pererab. i dop [Myofascial pain and dysfunction: a guide to trigger points. In 2 volumes. Vol.1. Per. with English. 2nd ed., redeveloped and additional]. Moscow: Medicina; 2005. Russian.

19. Russell IJ. Myofascial pain syndrome and fibromyalgia syndrome in Raj's Practical Management of Pain, 4th ed. Ed. H. Benzon. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

УДК: 618.11-008.64:616.832-004.2

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16045

ОЦЕНКА РИСКА СНИЖЕНИЯ СТЕРОИДСИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А.Ю. КОЧЕТКОВА, О.А. ТИХОНОВСКАЯ, В.М. АЛИФИРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Россия, e-mail: pinchukau@gmail.com

Аннотация. Рассеянным склерозом чаще страдают женщины молодого репродуктивного возраста. Целью исследования является оценка риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом. Проведено исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста с достоверным диагнозом рассеянный склероз. Для составления математической модели раннего формирования недостаточности гонад у женщин с рассеянным склерозом применен дискриминантный анализ. Повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона соответствует увеличению степени инвалидизации по расширенной шкале инвалидизации Куртцке и продолжительности заболевания; снижение концентрации дигидроэпиандростерона сульфата соответствует более высокой степени инвалидизации по шкале инвалидизации Куртцке и продолжительности заболевания. При составлении математической модели оценки риска снижения стероидсинтетической функции яичников учтены такие показатели, как балл по шкале инвалидизации Куртцке, скорость прогрессирования рассеянного склероза, суммарный фолликулярно-антральный счет, концентрация свободного тестостерона и дигидроэпиандростерона сульфата. У женщин, больных рассеянным склерозом, выявлено гипергонадотропное состояние и гипоандрогения смешанного яичниково-надпочечникового генеза в раннем репродуктивном возрасте. Это свидетельствует о снижении стероидсинтетической функции яичников и может являться причиной нарушения фертильности. Прогностическая модель позволяет оценить риск раннего формирования недостаточности гонад у женщин с рассеянным склерозом, и может быть использована в клинической практике.

Ключевые слова: рассеянный склероз, овариальный резерв, стероидсинтетическая функция яичников.

Введение. Овариальный резерв – важная составляющая репродуктивного потенциала женщины, это функциональный резерв яичника, определяющий способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой [1]. Для оценки овариального резерва необходимо проводить исследование концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ), а также изучение структуры и объема яичников при ультразвуковом исследовании органов малого таза [4].

По данным *M. Sepúlveda et al.* (2016) при исследовании 25 женщин с диагнозом «рассеянный склероз» (РС) пациентки с более высокой активностью заболевания имели более низкий уровень АМГ, сниженное общее количество антральных фолликулов и объем яичников, чем пациентки с более низкой активностью заболевания [3]. *J. Thöne et al.* (2015) зарегистрировали статистически значимое снижение концентрации АМГ у женщин с ремиттирующим типом

РС по сравнению с группой контроля [5]. Однако, по данным *T. Roux et al.* (2015) нарушений фертильности у пациенток с РС не выявлено [2]. Следует отметить, что в последнем исследовании такой вывод был сделан только на основании того, что все беременности были спонтанными и срок их наступления не отличался от популяционного; оценка гормонального статуса и ультразвуковое сканирование органов малого таза не проводились.

Следовательно, на данный момент отсутствует комплексный метод оценки риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин с РС. Актуальным на сегодняшний день является изучение гормонального статуса женщин с РС в различные возрастные периоды, сопоставление полученных данных со степенью инвалидизации, разработка математической модели раннего формирования недостаточности гонад у пациенток с РС.

Цель исследования – оценка риска сни-

жения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста ($n=75$), с достоверным диагнозом РС. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Макдональда пересмотра 2010 года. *Критерии включения* в исследование: 1) достоверный диагноз «рассеянный склероз»; 2) возраст 18-45 лет; 3) информированное согласие пациентки на проведение исследования. *Критерии исключения* из исследования: 1) заболевания щитовидной железы с нарушением функции; 2) онкологические заболевания любых локализаций; 3) соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации; 4) отсутствие информированного согласия пациентки на исследование.

Пациентки МО «Здоровье», г. Томск были разделены на две группы: I группу ($n=38$) составили пациентки раннего репродуктивного возраста (22-35 лет), II группу ($n=37$) – женщины позднего репродуктивного возраста (36-45 лет). Все пациентки имели ремиттирующий тип течения РС. Группы контроля составили 75 условно здоровых женщин, соответствующих по возрасту исследуемым пациенткам.

Количественная оценка функциональных нарушений при РС проводилась по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale).

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза (APLIO XG, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония).

Для оценки гормонального статуса определяли концентрации в сыворотке крови ФСГ, свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-S), АМГ методом иммуноферментного анализа (МО «Здоровье», г. Томск).

Для построения математической модели применялся метод дискриминантного анализа.

При составлении математической модели учтены такие маркеры снижения овариального резерва, как $ФСГ > 14$ МЕ/мл, $V_{\text{я}} < 8$ см³ [2].

Сравнение проводилось на основе статистического критерия Манна-Уитни, используемого для оценки различий между двумя группами пациенток по уровню ФСГ, свободного тестостерона и ДГЭА-S.

Статистическая обработка полученных ре-

зультатов выполнялась с использованием пакета «SPSS 22.0» (IBM Inc, США).

Результаты и их обсуждение. Достоверное увеличение концентрации ФСГ и уменьшение концентрации свободного тестостерона и ДГЭА-S было зарегистрировано у пациенток с РС при сравнении с контрольной группой (табл. 1, 2), и, кроме того, высокая концентрация ФСГ соответствовала более высокой степени инвалидизации по шкале EDSS ($r=0,610$, $p<0,001$) и продолжительности заболевания ($r=0,267$, $p=0,021$).

Таблица 1

Концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S у пациенток с РС молодого репродуктивного возраста, Me (Q₁-Q₃)

Показатель	I группа (n=38)	Контрольная группа I (n=38)	p _{I-к}
ФСГ (МЕ/мл)	12,5 (8,3-13,7)	5,3 (4,7-5,8)	<0,001
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,2 (0,8-1,6)	2,2 (1,9-2,5)	<0,001
ДГЭА-S (мкг/дл)	133,5 (108,0-188,5)	220 (203,0-267,0)	<0,001

Примечание: p_{I-к} – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,05)

Таблица 2

Концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S у пациенток с РС позднего репродуктивного возраста, Me (Q₁-Q₃)

Показатель	II группа (n=37)	Контрольная группа II (n=37)	p _{II-к}
ФСГ (МЕ/мл)	17,0 (9,5-18,5)	7,0 (5,3-9,5)	<0,001
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,1 (0,9-1,3)	1,9 (1,8-2,3)	<0,001
ДГЭА-S (мкг/дл)	121,0 (101,5-144,0)	226 (203,0-258,0)	<0,001

Примечание: p_{II-к} – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,05)

Концентрация $ФСГ > 14$ МЕ/мл выявлена у 23,7% (ДИ% 12,0-40,6) I группы, и у 54,1% (ДИ% 37,2-70,2) женщин II группы, при этом концентрации АМГ у этих пациенток составили 0,28 (0,22-0,31) и 0,23 (0,18-0,28) нг/мл соответственно.

Статистически значимое уменьшение объема яичников и фолликулярного антрального счета (ФАС) выявлено у пациенток обеих

опытных групп ($p < 0,05$), при этом у пациенток II группы ФАС был достоверно ниже, чем у женщин I группы ($p < 0,05$) (табл. 3).

Концентрации свободного тестостерона и ДГЭА-S у пациенток I и II групп были сопоставимы ($p > 0,05$), в то время как увеличение концентрации ФСГ было значимо выше у пациенток II группы ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 3

Эхографические показатели состояния яичников в исследуемых группах; Me (Q1-Q3)

Показатель	I группа	II группа	p_{I-II}
$V_{np} \text{ см}^3$	2,9 (2,5-3,1)	2,5 (2,3-3,1)	0,621
$V_{лев} \text{ см}^3$	2,8 (2,3-3,1)	2,6 (2,5-3,1)	0,434
ФАС _{np}	6,0 (5,0-8,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,010
ФАС _{лев}	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,018

Примечание: p_{I-II} – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое $p = 0,05$); $V_{np} \text{ см}^3$ – объем правого яичника, $V_{лев} \text{ см}^3$ – объем левого яичника, ФАС_{np} – фолликулярный антральный счет правого яичника, ФАС_{лев} – фолликулярный антральный счет левого яичника

Установлено также, что снижение концентрации ДГЭА-S соответствует более высоким баллам инвалидизации по шкале EDSS ($r = -0,539$, $p < 0,001$) и большей продолжительности заболевания ($r = -0,338$, $p = 0,003$). Только у пациенток позднего репродуктивного возраста была установлена обратная корреляция между концентрацией свободного тестостерона и степенью инвалидизации по шкале EDSS ($r = -0,590$, $p < 0,001$).

Разработка математической модели раннего формирования недостаточности гонад у пациенток с РС проводилась с использованием методов дискриминантного анализа. Итоговая математическая модель для расчета риска снижения стероидсинтетической функ-

ции яичников у пациенток с РС принимает вид: $F = 1,031 \times EDSS + 0,149 + 0,234 - 0,020 + 0,018$, где F – прогнозная модель (значение дискриминантной функции), 0,149 – скорость прогрессирования РС, 0,234 – суммарный ФАС, 0,020 – свободный тестостерон, 0,018 – ДГЭА-S.

Если $F > 0$, это свидетельствует о раннем формировании недостаточности гонад у женщин с РС; если $F < 0$, то эта патология отсутствует.

Пример: Пациентка Т., 36 лет. EDSS=4,0, скорость прогрессирования заболевания – 1,2, суммарный ФАС – 11, свободный тестостерон – 0,8 пг/мл, ДГЭА-S – 115 мкг/дл.

С помощью разработанной математической модели проведен анализ риска раннего формирования недостаточности гонад у данной пациентки: $F = 1,031 \times 4,0 + 0,149 \times 1,2 + 0,234 \times 11 - 0,020 \times 0,8 + 0,018 \times 115 = 4,79$, что свидетельствует о риске раннего снижения стероидсинтетической функции яичников.

Чувствительность разработанной модели составляет 76%, специфичность – 94%. При использовании прогностической модели для оценки стероидсинтетической функции гонад у 29 пациенток с концентрацией ФСГ > 14 ME/мл установлено наличие риска раннего снижения овариального резерва в 100% случаев.

Заключение. При анализе коэффициентов дискриминантной функции больший вклад в дискриминацию вносит балл по шкале EDSS и суммарный ФАС. Разработанная прогностическая модель позволяет оценить риск раннего снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин с РС, и может быть внедрена в клиническую практику для повышения информированности врачей и пациенток по вопросам планирования семьи.

ESTIMATION OF RISK OF REDUCTION FOR STEROIDSINTHETIC FUNCTION OF OVARIES AMONG WOMEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS

A.YU. KOCHETKOVA, O.A. TIKHONOVSKAYA, V.M. ALIFIROVA

Siberian State Medical University, Moskovskii trakt, 2, 634050, Tomsk, Russia, e-mail: pinchukau@gmail.com

Abstract. Multiple sclerosis is more likely to affect women of young reproductive age, so the evaluation of steroid-related ovarian function reduction risk is an urgent problem. The purpose of the study is to assess the risk of ovary steroid-related function reduction among the women with multiple sclerosis. They performed a case-control study among women of early and late reproductive age with a reliable diagnosis of multiple sclerosis. Discriminant analysis was used in order to compile a mathematical model of an early development of gonadal insufficiency among women with multiple sclerosis. The increase of follicle stimulating hormone concentration corresponds to disability degree increase according to the extended Kurtzke dis-

ability rating and disease duration; the decrease of dihydroepiandrosterone sulfate concentration corresponds to a higher degree of disability according to extended Kurtzke disability rating scale and disease duration. When they compiled a mathematical model to assess the risk of steroid synthetic function of ovaries, such indicators as the extended Kurtzke disability rating scale score were taken into account, the rate of multiple sclerosis progression, the total follicular antral count, the concentration of free testosterone and dihydroepiandrosterone sulfate are taken into account. A hypergonadotropic condition and hypoandrogenia of mixed ovarian-adrenal origin were revealed in the early reproductive age. This indicates the decrease of steroid synthetic function of ovaries and may be the cause of impaired fertility. The prognostic model allows to assess the risk of gonadal insufficiency early development among women with multiple sclerosis, and can be used in clinical practice.

Keywords: multiple sclerosis, ovarian reserve, steroid synthetic function of ovaries.

Introduction. Ovarian reserve is an important component of a woman's reproductive potential, it is a functional reserve of ovary, which determines the ability of the latter to develop a healthy follicle with a full ovum [1]. In order to assess the ovarian reserve, it is necessary to study the concentration of *follicle-stimulating hormone* (FSH) and *anti-Muller hormone* (AMH), as well as the study of ovary structure and volume with ultrasound examination of pelvic organs [4].

According to M. Sepúlveda et al. (2016) during the study of 25 women diagnosed with *multiple sclerosis* (MS), the patients with higher disease activity had a lower level of AMH, a lower total number of antral follicles, and the volume of ovaries than the patients with a lower disease activity [3]. J. Thöne et al. (2015) registered a statistically significant reduction of AMH concentration among women with a remitting type of MS as compared with the control group [5]. However, according to T. Roux et al. (2015), they didn't reveal fertility disorders among the patients with MS [2]. It should be noted that such a conclusion in the last study was made only on the basis that all pregnancies were spontaneous ones and the period of their occurrence did not differ from the population one; the evaluation of hormonal status and the ultrasound scanning of pelvic organs were not performed.

Consequently, at the moment there is no comprehensive method to assess the risk of steroid synthetic function of ovaries among the women with MS. The study of the hormonal status of women with MS in different age periods, the comparison of the obtained data with the degree of disability, the development of a mathematical model for an early development of gonadal insufficiency among the patients with MS is of a current relevance.

The purpose of the study was to evaluate the risk of ovary steroid-synthetic function reduction among the women with multiple sclerosis.

Material and methods of the study. They

performed a case-control study of women of early and late reproductive age ($n=75$) with a reliable diagnosis of MS. The diagnosis was established in accordance with the criteria of the MacDonald review of 2010. The criteria for the inclusion in the study: 1) a reliable diagnosis of "multiple sclerosis"; 2) the age of 18-45 years; 3) an informed consent of a patient for a study. The exclusion criteria from the study: 1) Thyroid disease with impaired function; 2) oncological diseases of any localizations; 3) somatic pathology in the stage of subcompensation and decompensation; 4) the lack of a patient's informed consent for the study.

The patients of the MA "Zdorovye" in Tomsk were divided into two groups: the I-st group ($n=38$) consisted of early reproductive age patients (22-35 years), the II-nd group ($n=37$) consisted of late reproductive age women (36-45 years). All patients had a remitting type of MS course. Control groups comprised 75 conditionally healthy women, corresponding to the patients under study by age.

The quantitative assessment of functional disorders at MS was carried out according to the extended scale of disability according to Kurtzke (EDSS scale – *Expanded Disability Status Scale*).

All patients underwent an ultrasound study of pelvis minor organs (APLIO XG, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan).

In order to assess the hormonal status, they determined FSH concentrations, free testosterone, *dihydroepiandrosterone sulfate* (DHEA-S) and AMH by enzyme immunoassay (MA "Zdorovye", Tomsk).

The method of discriminant analysis was used in order to develop a mathematical model.

When a mathematical model was compiled, they took into account such markers of ovary reserve reduction as $FSH > 14$ IU/ml, $V_{\text{я}} < 8$ cm³ [Nazarenko T.A., Krasnopolskaya K.V., 2013].

The comparison was performed on the basis of Mann-Whitney statistical criterion, used to estimate the differences between two groups of pa-

tients in terms of FSH, free testosterone and DHEA-S.

The statistical processing of the results was performed using "SPSS 22.0" package (IBM Inc, USA).

Results and discussion. A significant increase of FSH concentration and the decrease of free testosterone and DHEA-S concentration was registered among the patients with MS as compared with the control group (table 1, 2), and besides, a high concentration of FSH corresponded to a higher degree of disability according to EDSS scale ($r=0.610$, $p<0.001$) and disease duration ($r=0.267$, $p=0.021$).

Table 1

Concentrations of FSH, free testosterone, DHEA-S among MS patients of young reproductive age, Me (Q₁-Q₃)

Indicator	Ist group (n=38)	Control group I (n=38)	<i>p</i> _{I-II}
FSH (IU/ml)	12,5 (8,3-13,7)	5,3 (4,7-5,8)	<0,001
Free testosterone (pg/ml)	1,2 (0,8-1,6)	2,2 (1,9-2,5)	<0,001
DHEA-S (mkg/dl)	133,5 (108,0-188,5)	220 (203,0-267,0)	<0,001

Note: *p*_{I-II} – significance level by Mann-Whitney test (critical $p=0,05$)

Table 2

FSH, free testosterone, DHEA-S concentrations among MS patients of late reproductive age, Me (Q₁-Q₃)

Indicator	Ist group (n=37)	Control group II (n=37)	<i>p</i> _{I-II}
FSH (IU/ml)	17,0 (9,5-18,5)	7,0 (5,3-9,5)	<0,001
Free testosterone (pg/ml)	1,1 (0,9-1,3)	1,9 (1,8-2,3)	<0,001
DHEA-S (mkg/dl)	121,0 (101,5-144,0)	226 (203,0-258,0)	<0,001

Note: *p*_{I-II} – significance level by Mann-Whitney test (critical $p=0,05$)

The concentration of FSH>14 IU/ml was detected in 23.7% (CI% 12.0-40.6) of the Ist group, and in 54.1% (CI% 37.2-70.2) of the IInd group, while AMH concentrations among these patients were 0.28 (0.22-0.31) and 0.23 (0.18-0.28) ng/ml, respectively.

A statistically significant decrease in the volume of ovaries and follicular antrum count (FAC)

was found among the patients of both groups ($p<0.05$), while FAC was significantly lower among the patients of the IInd group than among the women of the Ist group I ($p<0.05$) (table 3).

The concentrations of free testosterone and DHEA-S among the patients of the Ist and the IInd group were comparable ($p>0.05$), while the increase of FSH concentration was significantly higher among the patients of the IInd group ($p<0.001$) (table 2).

Table 3

Echographic indicators of ovarian status in the study groups; Me (Q₁-Q₃)

Indicator	Ist group	IInd group	<i>p</i> _{I-II}
V _{pr} cm ³	2,9 (2,5-3,1)	2,5 (2,3-3,1)	0,621
V _{lev} cm ³	2,8 (2,3-3,1)	2,6 (2,5-3,1)	0,434
FAC _{pr}	6,0 (5,0-8,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,010
FAC _{lev}	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,018

Note: *p*_{I-II} – the significance level by Mann-Whitney criterion (critical $p=0.05$); V_{pr} cm³ is the volume of the right ovary, V_{lev} cm³ is the volume of the left ovary, FAC_{pr} is the follicular antral count of the right ovary, FAC_{lev} is the follicular antral count of the left ovary

It was also established that the decrease of DHEA-S concentration corresponds to higher EDSS scores ($r=-0.539$, $p<0.001$) and longer disease duration ($r=-0.338$, $p=0.003$). An inverse correlation was established between the concentration of free testosterone and the degree of disability according to EDSS scale ($r=-0.590$, $p<0.001$) only among the patients of late reproductive age.

The development of the mathematical model of gonad lack early development among the patients with MS was carried out with the use of discriminant analysis methods. The final mathematical model for the calculation of reduction concerning the steroid synthetic function of ovaries among MS patients takes the following form: $F=1,031 \times EDSS + 0,149 + 0,234 - (0,020 + 0,018)$, where *F* – forecast model (discriminant function value), 0,149 – MS progression rate, 0,234 – total FAC, 0,020 – free testosterone, 0,018 – DHEA-S, If $F>0$, this indicates the earliest development of gonad inadequacy among MS women; If $F<0$, then this pathology is absent.

Example: Patient T., 36 years old. EDSS=4.0, the rate of disease progression makes 1.2, the total FAC is 11, free testosterone is 0.8 pg/ml, DHEA-S is 115 µg/dL.

Using the developed mathematical model, they performed the analysis of gonad early devel-

opment risk for this patient: $F=1,031 \times 4,0 + 0,149 \times 1,2 + 0,234 \times 11 - (0,020 \times 0,8 + 0,018 \times 115) = 4,79$, which indicates the risk of ovary steroid function early reduction.

The sensitivity of the developed model makes 76%, the specificity is 94%. Using the prognostic model to assess the steroid function of gonads 29 patients with a concentration of FSH > 14 IU/ml had the risk of ovary reserve early reduction in 100% of cases.

Conclusion. A larger contribution to the discrimination is made by EDSS scale and the total FAC during the analysis of the discriminant function coefficients. The developed prognostic model allows to estimate the risk of ovary steroid synthetic function early reduction among MS women, and it can be introduced into clinical practice to increase the awareness of doctors and patients on the issues of family planning.

Литература

References

1. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2002. Т. 8, №3. С. 43–49.
2. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. Бедный ответ. Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 2-е изд. 80 с.
3. Roux T., Courtillot C., Debs R., Touraine P., Lubetzki C., Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study // J Neurol. 2015. Vol. 262(4). P. 957–960.
4. Sepúlveda M., Ros C., Martínez-Lapiscina E.H., Solà-Valls N., Hervàs M., Llufríu S., La Puma D., Casals E., Blanco Y., Villoslada P., Graus F., Castelo-Branco C., Saiz A. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study // Mult Scler. 2016. Vol. 22(4). P. 564–568.
5. Tal R., Seifer D.B. Ovarian reserve testing: a user's guide // Am J Obstet Gynecol. 2017. Vol. 217 (2). P. 129–140.
6. Thöne J. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis Journal. 2015. Vol. 21. P. 41–47.

1. Boyarskij KYU. Follikulogenez i sovremennaya ovarial'naya stimulyaciya (obzor literatury) [The modern folliculogenesis and the ovarian stimulation (for a review of the literature)]. Problemy reprodukcii. 2002;8(3):43-9. Russian.
2. Nazarenko TA, Krasnopol'skaya KV. Bednyj otvet. Taktika vedeniya pacientok so snizhennoj reakciej na stimulyaciju gonadotropinami v programmakh EHKO [A poor response. Tactics of management of patients with reduced reaction to stimulation of gonadotropins in IVF programs]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. Russian.
3. Roux T, Courtillot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. J Neurol. 2015;262(4):957-60.
4. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, Solà-Valls N, Hervàs M, Llufríu S, La Puma D, Casals E, Blanco Y, Villoslada P, Graus F, Castelo-Branco C, Saiz A. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. Mult Scler. 2016;22(4):564-8.
5. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(2):129-40.
6. Thöne J. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2015;21:41-7.

УДК: 004:57:616-07

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16054

ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА РИСКА НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ОБУЧАЮЩИХСЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАЗОМЕТРИИ ЭКГ СИГНАЛА

Е.Н. МИНИНА*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**

*Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Таврическая Академия,
пр-т Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007, Россия

**Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия

Аннотация. Гетерохронность развития сердечно-сосудистой системы и неэффективность кардиореспираторного сопряжения приводит к рассогласованию механизмов регуляции вегетативных функций. В этом случае жизнедеятельность осуществляется в режиме неустойчивой адаптации, которая проявляется в растущем и развивающемся организме повышенной утомляемостью и снижением устойчивости к неблагоприятным воздействиям, а так же риску нарушения сердечной деятельности, а иногда к сердечно-сосудистым катастрофам. Разработки методологий донозологического кардиомониторинга и раннего выявления дисфункции миокарда крайне актуальны. В условиях активной деятельности обучающихся задача экспресс-оценки сердечной деятельности не всегда реализуема, а обычные диагностические признаки оказываются не информативными. Активно обсуждается возможность применения инновационных подходов определения вектора движения функциональной системы, например с использованием фазометрических показателей графической иллюстрации структуры биосигнала с учётом его скорости, полученного преобразованием одноканальной ЭКГ в фазовом пространстве.

Изучены фазовые графические иллюстрации структуры биосигнала у 410 условно здоровых обучающихся разных возрастов в условиях среднеобразовательных школ и ВУЗа. Изучено кардиореспираторное сопряжение в различных возрастных группах школьников с использованием параметров фазометрии и капнометрии. Условно определены группы младших школьников на примере 6 лет, средних школьников на примере 10 и 14 лет и старших школьников на примере 16-17 лет. Применение методологии с использованием параметров усреднённого кардиоцикла для определения кардиореспираторного соотношения, в частности показателя QT фазового усреднённого кардиоцикла при его отношении к длительности дыхательного цикла, дали более информативный результат при характеристике особенностей школьников с дисфункциональным дыханием. Диапазон этого значения в границах 0,12-0,13 ед. отражал наиболее адекватное кардиореспираторное функционирование.

У обучающихся 19 лет определяли риск нарушения сердечной деятельности по совокупности признаков фазовой графической иллюстрации до и после коррекционного респираторного тренинга. В группе с гипокапническим типом дыхания после курсового корректирующего воздействия респираторной тренировки при перераспределении типа вентиляции в сторону нормакапнического, интегральный показатель риска нарушения сердечно-сосудистой деятельности по совокупности признаков фазометрии кардиосигнала снизился до среднего $1,2 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$).

Ключевые слова: кардиомониторинг, преобразование в фазовом пространстве, одноканальная ЭКГ.

В настоящее время большую тревогу вызывает ухудшение состояния здоровья и функционального подрастающего поколения. По данным Института гигиены детей и подростков, более чем у 50% детей имеются функциональные отклонения в состоянии здоровья и «здоровье здоровых» в настоящее время вызывает серьезные опасения [1,10]. В условиях ограниченности адаптационных резервов любое увеличение умственной или физической на-

грузки в течение обучения, в том числе физической культурой, можно рассматривать как дистрессорное воздействие, носящее длительный и устойчивый характер [4,14,15]. Гетерохронность развития сердечно-сосудистой системы и неэффективность кардиореспираторного сопряжения приводит к рассогласованию механизмов регуляции вегетативных функций. В этом случае жизнедеятельность осуществляется в режиме неустойчивой адаптации, кото-

рая проявляется в растущем и развивающемся организме повышенной утомляемостью и снижением устойчивости к неблагоприятным воздействиям, а так же риску нарушения сердечной деятельности, а иногда к сердечно-сосудистым катастрофам [4].

Разработки методологий донозологического кардиомониторинга и раннего выявления дисфункции миокарда крайне актуальны [2-5,10,11]. В условиях активной деятельности обучающихся задача экспресс-оценки сердечной деятельности не всегда реализуема, а обычные диагностические признаки оказываются не информативными. Активно обсуждается возможность применения инновационных подходов определения вектора движения функциональной системы, например с использованием фазометрических показателей графической иллюстрации структуры биосигнала с учётом его скорости, полученного преобразованием одноканальной ЭКГ в фазовом пространстве.

Цель исследования – апробирование нового методического подхода экспресс-оценки сердечной деятельности у обучающихся с использованием фазометрических показателей.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 410 условно здоровых обучающихся разных возрастов в условиях среднеобразовательных школ и ВУЗа. На первом этапе изучено кардиореспираторное сопряжение в различных возрастных группах школьников с использованием параметров фазометрии и капнометрии. Условно определены группы младших школьников на примере 6 лет, средних школьников на примере 10 и 14 лет и старших школьников на примере 16-17 лет. Индекс Хильденбранта рассчитывали по формуле: $ИХ = ЧСС / ЧД$, где ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин), а ЧД – частота дыхания (цикл/мин).

Регистрация количественных показателей CO_2 во время выдоха проводилась с помощью ультразвукового проточного капнометра КП-01-«ЕЛАМЕД». Капнограмму записывали в состоянии относительного покоя. Регистрировали следующие показатели: частоту дыхания (f , цикл/мин), уровень CO_2 в последней фракции выдыхаемого воздуха, ($PetCO_2$, мм рт.ст.).

Регистрацию и анализ усреднённого биосигнала, полученного преобразованием одноканальной ЭКГ в фазовом пространстве проводили с помощью программно-технического

комплекса ФАЗАГРАФ®, в котором реализована оригинальная информационная технология обработки электрокардиосигнала в фазовом пространстве с использованием идей когнитивной компьютерной графики и методов автоматического распознавания образов (рис. 1) [7-10,12]. Кроме того использована цифровая обработка полученных данных и метод визуализации на плоскости. Осуществлялась запись с целью учёта фазовой графической иллюстрации и фазового усреднённого кардиоцикла одноканальной ЭКГ.

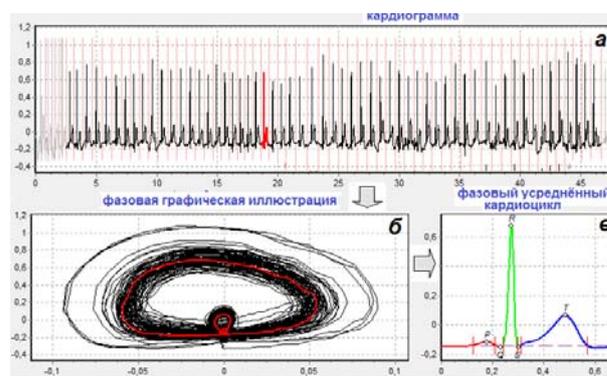


Рис. 1. Последовательность этапов обработки ЭКГ: исходная ЭКГ (а); ее фазовая траектория – фазовая графическая иллюстрация (б); фазовый усреднённый кардиоцикл (в)

Выявляли особенности вегетативной регуляции и её изменения в зависимости от возраста по параметрам variability сердечного ритма: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и автоматически рассчитывали индекс напряжения по А.Р. Баевскому (ИН, ед.).

Измерения производили в положении сидя в покое. Преимуществом этого метода является его доступность и быстрота регистрации показателей с помощью оригинального сенсора с пальцевыми электродами. На одного исследуемого необходимо не более 3-х минут. Автономность аппарата от источника питания даёт возможность проводить исследования в учебной аудитории. Определяли оригинальные показатели фазовой графической иллюстрации: симметрию зубца T (βT , ед.), разброс фазовых траекторий фазового портрета σQRS (у.е.), угол наклона фазового портрета αQRS (град.), соотношение площади петель T и комплекса QRS (STR , у.е.). Регистрировали интервал QT фазового усреднённого кардиоцикла.

У обучающихся 19 лет определяли риск нарушения сердечной деятельности по совокупности признаков фазовой графической иллюстра-

ции до и после коррекционного респираторного тренинга. Предложенная схема принятия диагностических решений по совокупности βT , STR , αQRS и σQRS дает возможность оценивать эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы при скрининговых обследованиях (таб.). Референтные диапазоны описаны в [9]. Для количественной оценки применялась формализованная бальная система.

Таблица

Схема принятия решений по совокупности 4-х фазометрических показателей

Решение о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы	Условие, налагаемые на значения показателей βT , STR , αQRS и σQRS	Баллы
Функциональная норма	Все показатели в пределах референтных диапазонов	0
Условно нормальное	Один из показателей вне референтного диапазона	0,5
Низкий риск нарушений	Два показателя вне референтного диапазона	1
Средний риск нарушений	Три показателя вне референтного диапазона	2
Высокий риск нарушений	Четыре показателя вне референтного диапазона	3

Примечание: норма, при условии $\beta T < 0,72$ ед., $110 < \alpha QRS < 185$ град., $\sigma QRS < 30$, $STR > 0,02$ у.е.

Определяли эффективность проведенного респираторного тренинга, который осуществлялся при помощи специального устройства, основанного на использовании дополнительного резистивного сопротивления и строился в соответствии с основными принципами тренировки дыхания [6]. Техническое решение позволяло регулировать дыхание, обеспечивая возможность использования в процессе тренировки активных коррекционных факторов, таких как изменение ритма и частоты дыхания, содержания кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе, уровня сопротивления дыхания на вдохе и на выдохе. Исследуемые в течение одного года занимались по разработанной программе респираторной коррекции. Продолжительность респираторного воздействия составляла от 5 до 20 минут. Нагрузка подбиралась индивидуально.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с помощью программного пакета *STATISTICA 6.0* (*StatSoft, Inc., USA*). Оценки расхождения распределений признаков проводились с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Достовер-

ность различий между одноименными показателями в независимых выборках оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия *Mann-Whitney*. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Состояние кардиореспираторной системы является интегративным показателем адаптационно-приспособительной деятельности организма. Как известно, между органами дыхания и сердечно-сосудистой системой существует тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь. Изменения одной системы ведут к изменениям другой, имея в основе компенсаторный характер, направленный на сохранение постоянства внутренней среды организма. В тех случаях, когда действующий фактор превышает адаптационные возможности кардиореспираторной системы, возникает патологический процесс, включающий как функциональные, так и структурные нарушения. При этом в процессе жизнедеятельности развивающемуся организму приходится адаптироваться к целому комплексу неадекватных внешних условий, которые могут существенно повлиять на его резервные возможности и устойчивость к различным заболеваниям. Возрастные преобразования кардиореспираторного сопряжения обладают ярко выраженной гетерохронностью и наличием периодов, когда она наиболее уязвима к факторам внешней среды, что сопровождается изменением вегетативной регуляции и дисфункциональными типами дыхания.

На первом этапе наших исследований были выявлены возрастные особенности типов дыхания обучающихся школьного возраста. При этом мы учитывали, что в детском возрасте более низкая эффективность легочной вентиляции выражается в ином газовом составе выдыхаемого воздуха. Чем меньше возраст, тем больше процент кислорода и тем меньше процент углекислого газа в выдыхаемом и альвеолярном воздухе, т.е. кислород используется детским организмом менее эффективно. Однако степень выраженности этого явления во всех возрастных группах был не однороден.

Так, тахапноический паттерн дыхания со средними значениями $22,2 \pm 2,4$ цикл/мин был характерен школьникам 1, 5 и 9 классов. Несмотря на достоверное снижение частоты дыхательных движений у учащихся 11 класса до значений $17,3 \pm 1,5$ цикл/мин, процент дисфункциональных проявлений дыхания по по-

казателю $PetCO_2$ увеличивался. Как показали наши исследования, дезадаптационные состояния системы внешнего дыхания в различных возрастных группах различались как количественно, так и по качественному составу.

Установлено, что индекс Хильденбранта [13] находился в одном диапазоне и не отражал уровень дисбаланса, и использование этого показателя у контингента условно здоровых детей оказалось не информативным, а диапазон нормы 2,8-4,9 усл.ед. индекса Хильденбранта не позволял ранжировать функциональное состояние детей.

Применение более точной методологии с использованием параметров усреднённого кардиоцикла для определения кардиореспираторного соотношения, в частности показателя QT фазового усреднённого кардиоцикла при его отношении к длительности дыхательного цикла, дали более информативный результат при характеристике особенности групп школьников с дисфункциональным дыханием. Определяли индекс эффективности кардиореспираторного сопряжения (ЭС), который рассчитывали по формуле: $ЭС = QT/ДДЦ$ (усл.ед.), где QT – длительность интервала фазового усреднённого кардиоцикла (с), $ДДЦ$ – длительность дыхательного цикла (с). Произведён расчёт этого индекса во всех возрастных группах школьников с учётом типа дыхания по уровню углекислого газа в выдыхаемом воздухе. При использовании предлагаемого индекса, установлено, что в группах гипо- и гиперкапнии отношение $QT/ДДЦ$ значительно отклонены относительно исследуемых из группы с нормокапническим типом дыхания (рис. 2).

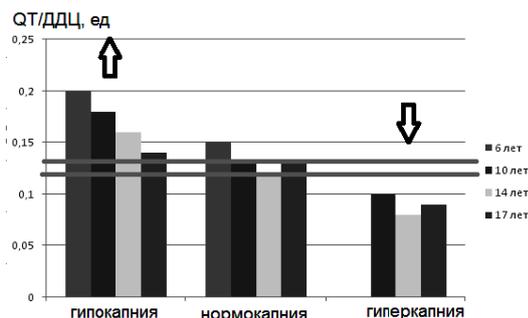


Рис. 2. Изменение индекса эффективности кардиореспираторного сопряжения в различных возрастных группах школьников с учётом типа дыхания

Вероятно, диапазон этого значения в границах 0,12-0,13 ед. отражает наиболее адекват-

ное кардиореспираторное функционирование. При этом напряжение механизмов регуляции в этой группе по показателю ИН было наименьшим (рис. 3).

Данный факт ещё раз подтверждает гипотезу об адекватности выявленных численных значений отношения $QT/ДДЦ$ и возможности применения этого индекса в оценке кардиореспираторного дисбаланса, а так же как критерия адаптационного резерва.

Результаты второго этапа исследования характеризовали особенности изменения функционирования кардиореспираторной системы у обучающихся 18 лет после респираторного тренинга в группах с различным типом вентиляции, которые сопровождалось смещением типа вентиляции в сторону нормокапнии (рис. 3 Б) и расширением адаптационных резервов в обеих группах.

Наиболее значимым коррекционным результатом у исследуемых групп с можно отнести изменение кардиогемодинамического функционирования в группе с гипокапническим типом вентиляции.

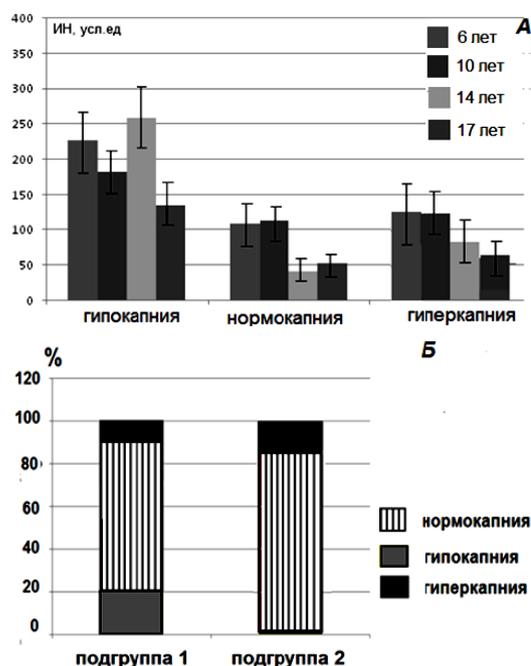


Рис. 3. Показатель индекса напряжения в различных возрастных группах школьников с учётом типа дыхания (А) и изменения типа вентиляции после респираторного тренинга в подгруппе 1 (с исходным гипокапническим типом вентиляции) и подгруппе 2 (с исходным гиперкапническим типом вентиляции) (Б)

Установлено, что при выполнении стандартной физической нагрузки мощностью 200

Ватт прирост объема лёгочной вентиляции был снижен более чем на 37,0%, ($p < 0,01$), при этом показатели скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа уменьшились соответственно на 16,0 ($p < 0,01$) и 29,0% ($p < 0,01$). Очевидно, одним из механизмов роста аэробного энергопотенциала следует признать усиление вследствие респираторной тренировки процессов утилизации кислорода и повышение напряжения CO_2 в тканях, способствующее активизации окислительных процессов непосредственно в клетках. Вероятно, смещение вентиляционного порога в зону большей мощности выполняемой нагрузки позволяло системе внешнего дыхания исследуемых функционировать с большей эффективностью.

Так же показатель двойного произведения при выполнении обеих ступеней нагрузочного теста достоверно снизился, что так же сопровождалось снижением значения симметрии зубца T свыше 13 % ($p < 0,001$), при выполнении каждой из ступени нагрузочного тестирования. Снижение частотных характеристик и нагрузки на миокард и его метаболизм улучшили условия для электрогенеза, что можно рассматривать как экономизацию функции и расширение функциональных резервов миокарда.

Выявлено, что при первичном исследовании в среднем у 60 % исследуемых с гипокапническим типом дыхания был определён риск нарушения сердечно-сосудистой деятельности, выраженный в разной степени, при среднем групповом показателе $1,9 \pm 0,1$ балл. При этом после курсового корректирующего воздействия респираторной тренировки при перераспределении типа вентиляции в сторону нормокапнического, интегральный показатель риска нарушения сердечно-сосудистой деятельности

снизился до среднего $1,2 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$). В группе с гиперкапническим типом дыхания риск нарушения сердечно-сосудистой деятельности по показателям фазометрии до проведения респираторного тренинга был незначительный и не изменился после курса.

Выводы:

1. Тахипноический паттерн дыхания со средними значениями $22,2 \pm 2,4$ цик/мин был характерен школьникам 1, 5 и 9 классов. Несмотря на достоверное снижение частоты дыхательных движений у учащихся 11 класса до значений $17,3 \pm 1,5$ цикл/мин, процент дисфункциональных проявлений дыхания по показателю $PetCO_2$ увеличивался.

2. Применение методологии с использованием параметров усреднённого кардиоцикла для определения кардиореспираторного соотношения, в частности показателя QT фазового усреднённого кардиоцикла при его отношении к длительности дыхательного цикла, дали более информативный результат при характеристике особенностей школьников с дисфункциональным дыханием. Диапазон этого значения в границах $0,12-0,13$ ед. отражал наиболее адекватное кардиореспираторное функционирование.

3. Напряжение механизмов регуляции по показателю ИН в группе с нормокапническим типом дыхания было значимо наименьшим.

4. В группе с гипокапническим типом дыхания после курсового корректирующего воздействия респираторной тренировки при перераспределении типа вентиляции в сторону нормокапнического, интегральный показатель риска нарушения сердечно-сосудистой деятельности по совокупности признаков фазометрии кардиосигнала снизился до среднего $1,2 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$).

EXPRESSES ASSESSMENT OF THE RISK HEART DISORDERS IN THE STUDENTS USING THE PHASOMETRY OF THE ECG SIGNAL

E.N. MININA*, A.G. LASTOVETSKIY**

*Crimean Federal V. Vernadsky University,

Academician Vernadsky Av., 4, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russia

**Central Scientific Research Institute of Organization and Informatization of Health,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract. Development of the cardiovascular system heterochronicity and ineffectiveness of cardiorespiratory conjugation leads to a mismatch in the mechanisms of autonomic functions regulation. In this case, life activity is carried out in the regime of unstable adaptation which manifests itself in the growing and developing organism by increased fatigue and reduced resistance to adverse effects. Also it leads to a risk cardiac dysfunction or sometimes to cardiovascular disasters. The methodologies prenosological cardiac moni-

toring development and early detection of myocardial dysfunction are extremely relevant. In the conditions of active activity of students, the task of express assessment of cardiac activity is not always realizable, and the usual diagnostic features are not informative. The possibility of applying innovative approaches to determining the motion vector of a functional system is actively discussed. For example, using the phasometric indicators of a graphic illustration of the bio-signal structure, taking into account its speed obtained by converting a single-channel ECG in phase space. The phase graphic illustrations of the bio-signals structure in 410 conditionally healthy students of different ages in secondary schools and universities conditions were studied. Cardio-respiratory conjugation in different age groups of schoolchildren was studied using the parameters of phaseometry and capnometry. Groups of junior schoolchildren are defined by the example of 6 years, secondary schoolchildren by the example of 10 and 14 years and senior schoolchildren by the example of 16-17 years. Application of the methodology using the parameters of the averaged cardiocycle to determine the cardiorespiratory ratio, in particular, the QT index of the phase average cardiocycle with respect to the duration of the respiratory cycle, gave more informative result with the characteristic features of schoolchildren's groups with dysfunctional breathing. The range of this value is within the range of 0.12-0.13 units reflects the most adequate cardiorespiratory functioning. Among the 19-years old students, the risk cardiac abnormalities were determined by the combination of signs of a phase graphic illustration before and after corrective respiratory training. In the group with hypocapnic type of breathing after the course correcting influence of respiratory training in the redistribution of the ventilation type towards the normocapnic, the integral indicator of the risk cardiovascular activity was reduced to an average of 1.2 ± 0.1 points ($p < 0.05$).

Keywords: cardio-monitoring, transformation in phase space, single-channel ECG.

Литература

References

1. Вельтищев Ю.Е. Концепции риска болезни и безопасности здоровья ребенка. Лекция 2. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. 1994. 83 с.

1. Vel'tishchev YuE. Kontseptsii riska bolezni i bezopasnosti zdorov'ya rebenka [Concepts of the risk of illness and child health safety]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. Prilozhenie k zhurnalu. 1994;83. Russian.

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

2. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Filatov MA. SOMPLEXITY – osobyy tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh system [SOMPLEXITIS – a special type of biomedical and social systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(1):17-22. Russian.

3. Костродымов Н.Н., Разумов А.Н., Володин В.Д. Инновационный потенциал кардиологии – в практику // В сборнике: Интеграционные процессы мирового научно-технологического развития. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. В 2-х частях. Под общей редакцией Е.П. Ткачевой. 2017. С. 104–110.

3. Kostrodymov NN, Razumov AN, Volodin VD. Innovatsionnyy potentsial kardiologii – v praktiku [Innovative potential of cardiology - in practice]. V sbornike: Integratsionnye protsessy mirovogo nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya. Sbornik nauchnykh trudov pomaterialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. V 2-kh chastyakh. Pod obshchey redaktsiey EP Tkachevoy. 2017:104-10. Russian.

4. Ластовецкий А.Г. Методические подходы к формированию индикаторов в здравоохранении // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. № 2. С. 35–39.

4. Lastovetskiy AG. Metodicheskie podkhody k formirovaniyu indikatorov v zdravookhraneni [Methodical approaches to the formation of indicators in health care]. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2013;2:35-9. Russian.

5. Ластовецкий А.Г., Пацукова Д.В. Рисквая составляющая оценки здоровья лиц и прогноз наступления сосудистых катастроф старших возрастных групп с использованием логистической мо-

5. Lastovetskiy AG, Patsukova DV. Riskovaya sostavlyayushchay otsenki zdorov'y lits i prognoz nastupleniya sosudistykh katastrof starshikh vozrastnykh grupp s ispol'zovaniem logisticheskoy modeli kak

дели как фактор восстановительных мероприятий // Вестник восстановительной медицины. 2013. №2. С. 86–90.

6. Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н., Борисова О.Н., Веневцева Ю.Л., Агасаров Л.Г., Истомина И.С., Каменев Л.И., Варфоломеев М.А., Егиязарова И.П., Лысый В.М., Федоров С.Ю., Хижняк Л.Н., Щербаков Д.В., Коржук Н.Л., Хадарцев В.А. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, Л.Г. Агасарова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. Т. IV. 204 с.

7. Минина Е.Н., Ластовецкий А.Г. Особенности прогнозирования эффективности функционирования кардиогемодинамики с учётом линейных и хаотических режимов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/2-1.pdf> (дата обращения 02.03.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15994.

8. Минина Е.Н., Файнзильберг Л.С. Фазовый портрет одноканальной ЭКГ в оценке функциональных резервов сердечно-сосудистой системы // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 3. С. 22–27.

9. Минина Е.Н., Файнзильберг Л.С. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы по совокупности признаков фазового портрета одноканальной ЭКГ // Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 12 (128). С. 7–13.

10. Разумов А.Н. Основы и пути формирования системы охраны здоровья здорового человека в Российской Федерации // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2004. №2. С. 4–11.

11. Стародубов В.И., Иванова А.Е. Анализ изменений и прогноз смертности населения в связи с мерами демографической политики // Социальные аспекты здоровья населения. 2009. Т. 9, № 1. С. 1.

factor vosstanovitel'nykh meropriyatii [Risk component of health assessment and prediction of a set of catastrophes of older age groups using the logistic model as a factor of viable measures]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2013;2:86-90. Russian.

6. Leonov BI, KHadarcev AA, Gontarev SN, Borisova ON, Venevceva YUL, Agasarov LG, Istomina IS, Kamenev LI, Varfolomeev MA, Egiazarova IP, Lysyj VM, Fedorov SYU, KHizhnyak LNSHCHerbakov D.. Korzhuk NL, KHadarcev VA. Vosstanovitel'naya medicina: Monografiya. Pod red. AA KHadarceva, SN Gontareva, LG Agasarova [Restorative medicine: Monograph. Edited And A. Khadarceva, N Gontareva, L Aguzarova]. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. T. IV. Russian.

7. Minina EN, Faynzil'berg LS. Fazovyy portret odnokanal'noy EKG v otsenke funktsional'nykh rezervov serdechno-sosudistoy sistemy [Phase portrait of a single-channel ECG in the evaluation of functional reserves of the cardiovascular system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. [internet]. 2014 [cited 2018 Mar 02];3[about 10 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/2-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15994. Russian.

8. Minina EN, Faynzil'berg LS. Fazovyy portret odnokanal'noy EKG v otsenke funktsional'nykh rezervov serdechno-sosudistoy sistemy [Phase portrait of a single-channel ECG in the evaluation of functional reserves of the cardiovascular system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):22-7. Russian.

9. Minina EN, Faynzil'berg LS. Analiz funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy po sovokupnosti priznakov fazovogo portreta odnokanal'noy EKG [Analysis of the functional state of the cardiovascular system by the combination of signs of the phase portrait of a single-channel ECG]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015;12(128):7-13. Russian.

10. Razumov AN. Osnovy i puti formirovaniya sistemy okhrany zdorov'ya zdorovogo cheloveka v Rossiyskoy Federatsii [Fundamentals and ways of forming a system for protecting the health of a healthy person in the Russian Federation]. Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noy meditsiny. 2004;2:4-11. Russian.

11. Starodubov VI, Ivanova AE. Analiziz meneniy i prognoz smertnosti naseleniya v svyazi s merami demograficheskoy politiki [The analysis of changes and the forecast of death rate of the population in connection with measures of a demographic poli-

12. Файнзильберг Л.С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. К.: Образование Украины, 2013. 190 с.

13. Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А., Класина С.Я., Чернышов С.В. Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у спортсменов в процессе возрастающей этапно-дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 244–247.

14. 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.

15. 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.

cy].Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2009;9(1):1. Russian.

12. Faynzil'berg LS. Komp'yuternaya diagnostika po fazovomu portretu elektrokardiogrammy [Computer diagnostics on the phase portrait of the electrocardiogram]. Kiev: Obrazovanie Ukrainy; 2013. Russian.

13. Fudin NA, Sudakov KV, KHadarcev AA, Klassina SYA, CHernyshov SV. Indeks KHil'debrandta kak integral'nyj pokazatel' fiziologicheskikh zatrat u sportsmenov v processe vozrastayushchej etapnodozirovannoj fizicheskoy nagruzki [Hildebrandt index as an integral indicator of physiological costs in athletes in the process of increasing step-dosed physical activity]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2011;3:244-7. Russian.

14. 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.

15. KHadarcev AA, Morozov VN, KHrupachev AG, Karaseva YUV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis of development of pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

УДК: 616-053.31:6Пл4]-089.819.2-036.882-08

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16062

**ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КАТЕТЕРОВ В ОТДЕЛЕНИИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

С.С. КИРЕЕВ, О.В. АНТОШИНА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия*

Аннотация. На сегодняшний день обеспечение длительного венозного доступа у новорождённых является актуальной проблемой интенсивной терапии. Центральные венозные катетеры, имплантируемые периферически – *Peripherally Inserted Central Catheter (PICC-line)*, широко используются как среднесрочный сосудистый доступ у новорождённых детей в отделениях интенсивной терапии при выхаживании недоношенных новорожденных и новорожденных с экстремально малой массой. В нашей стране для обеспечения сосудистого доступа у новорождённых данные катетеры пока используются лишь в нескольких стационарах. Выявление осложнений, связанных с установкой и эксплуатацией центральных катетеров, является важным шагом в обеспечении выхаживания новорождённых. Американская академия педиатрии рекомендует рутинно проводить анализ и обнаружение подобных осложнений для уменьшения числа последних терапии. Катетеризация является не только сложной техникой при выполнении, но и сопровождается осложнениями в процессе эксплуатации и ухода. Много зависит и от материала из которого изготовлен катетер, работы персонала, длительности нахождения катетера в вене, скорости и качества вводимых инфузионных сред, соблюдения асептики и профилактики инфекционных осложнений. Анализ проводимой работы позволит улучшить качество интенсивной терапии и предотвратит возможные осложнения инвазивных методов лечения новорожденных

Ключевые слова: центральный венозный катетер, новорождённый, катетер-ассоциированная инфекция.

Введение. Обеспечение стабильного венозного доступа у новорождённых, особенно у недоношенных, является весьма актуальной проблемой интенсивной терапии. Это обусловлено потребностью в проведении антибиотикотерапии, парентерального питания и восполнении дефицита жидкости у новорождённых в основном в первые две недели жизни. Для проведения интенсивной терапии активно используются *центральные венозные катетеры (ЦВК)* – тоннельные либо нетоннельные, установленные путём чрескожной пункции магистральных или периферических вен. Различные венозные доступы имеют свои преимущества и недостатки. Побочные эффекты, связанные с эксплуатацией ЦВК, разделяют на инфекционные и механические. К первым чаще всего относят флебиты и *катетер ассоциированные инфекции кровотока (КАИ)*, ко вторым – тромбозы, экстравазацию, повреждение мягких тканей и подлежащих органов. По данным научной литературы, механические неблагоприятные события возникают у 5-19% младенцев с ЦВК, а инфекционные – от 5 до 26% [1,4,6]. Именно инфицирование ЦВК с формированием

КАИ является распространённой госпитальной инфекцией и причиной позднего неонатального сепсиса в отделениях интенсивной терапии (45-55% всех инфекционных осложнений) [2,3]. Риск развития КАИ у новорождённых значительно выше, чем у взрослых (соответственно 9,6 и 4,6 случаев на 1000 катетер/дней) [2,5,10], а смертность от этого осложнения может достигать 38% [3,5,8,14,15]. К инфицированию приводит обилие инвазивных вмешательств, незрелость иммунной системы у недоношенных детей и частые контакты с медицинским персоналом отделения.

Цель исследования – выявить частоту механических и инфекционных осложнений, связанных с использованием различных центральных венозных доступов в отделении интенсивной терапии новорождённых.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование, включавшее количественный и описательный анализ историй заболевания пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии новорождённых ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой меди-

цинской помощи имени Д.Я. Ваныкина» с 1 июля 2014 года по 30 июля 2017 года. В исследование включён 361 пациент, которому устанавливались ЦВК для проведения антибиотикотерапии, а также инфузионной терапии и парентерального питания на протяжении более 7 суток. Новорождённые имели различный вес и срок гестации и требовали проведения интенсивной терапии в связи с критическими состояниями перинатального периода, из которых 68 (17%) требовали хирургического лечения. *Критерии исключения:* наличие катетера, введённого через пупочную вену, а также случаи, когда ребёнок переводился в другое учреждение с катетером, что затрудняло его дальнейшую экспертизу. При анализе историй болезни учитывали данные клинических исследований, инструментальных (вид респираторной поддержки, степень дотации кислорода, показатели гемодинамики, температуры тела, рентгенографию, сонографические методы), лабораторных (клинический анализ крови, мочи, ликвора по показаниям и так далее). Использовали бактериологические методы, при помощи которых выделяли гемокультуру у носителей ЦВК. Анализ производился при помощи автоматического бактериологического анализатора «Vitek 2» и сред для культивации микроорганизмов производства «bioMérieux» (Франция).

Использованы следующие методы центральной катетеризации: катетеры *PICC-line* (*Peripherally Inserted Central Catheter*) – 306 (78%) и центральные венозные катетеры, установленные путём пункции центральной вены (*CVCSI*) (*Central Venous Catheter Through Surgical Insertion*) – 89 (22%) наблюдений. При этом в последнем способе 65 (73%) раз пунктировали подключичную вену, 19 (21%) – внутреннюю яремную вену и у 5 (6%) младенцев путём пункции канюлировали бедренную вену. Выбор способа катетеризации верхней или нижней полой вены производился с учётом нозологии пациентов и стабильности гемодинамики. Место ввода катетера чаще было продиктовано техническими возможностями. Манипуляции во всех наблюдениях выполнялись только врачом, по общепринятым показаниям и противопоказаниям, со строгим соблюдением асептических требований. Мероприятия по уходу за катетерами и предупреждение развития КАИ проводили с учётом наставлений «Центра по контролю и профилактике заболеваний» (CDC) США. Для количественной характеристики

КАИ, согласно рекомендациям CDC, использован показатель числа случаев нозокомиального сепсиса на 1000 дней катетеризации [7,9,13].

Для контроля места расположения дистального конца катетера всегда производилась рентгенография проекции предполагаемого нахождения дистального конца катетера с контрастированием йодосодержащим веществом, вводимым в объёме 1 мл сразу после постановки венозного доступа.

Всегда использовали полиуретановые *PICC-line* катетеры двух размеров 24G-261 (85%) и 28G-46 (15%) производства «VYGON». Для катетеризации через магистральные вены использовали полиуретановые одноканальные катетеры калибра 22G (*B.BRAUN Medical*) – 80 (90%) и 9 (10%) – двухканальные калибра 20G (*ARROW*). Полиуретановые катетеры использовали ввиду их меньшей стоимости. Кроме того, полиуретан, который по своим свойствам менее гибкий, чем силикон, облегчал введение катетера. 22G (*B. BRAUN Medical*)

В исследовании учитывали частоту успешных катетеризаций, локализацию пунктируемой вены и дистального конца катетера после успешной имплантации. В процессе эксплуатации оценивали проходимость катетера, наличие или отсутствие признаков инфекции кожи и мягких тканей в области пункции, признаков генерализованной катетер-ассоциированной инфекции, наличие клинических признаков тромбоза, тромбоза флебита, а также длительность использования катетера и причины его удаления. С целью обеспечения воспроизводимости результатов при проведении наблюдения за КАИ использовали лабораторное подтверждение инцидентов инфекции у пациентов с ЦВК.

Подтверждённой инфекцией кровотока считали случаи выявления в одном или нескольких посевах крови патогенного или условно-патогенного микроорганизма на фоне функционирования катетера либо сочетание клинических и лабораторных данных: лихорадки ($>37,5^{\circ}\text{C}$), озноба или гипотензии в сочетании с гемокультурой. Выделение микроорганизмов с поверхности удалённых катетеров не использовалось. При получении гемокультуры катетер удаляли. Для расчёта показателя заболеваемости КАИ учитывалась информация об общем числе пациентов, общем количестве дней катетеризации центральных сосудов за определённый период и частоте выделения гемокультуры.

Анализ данных произведён с помощью описательной статистики. Категории описаны в абсолютных числах и относительных процентах. Нормально распределённые данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, в случае ненормального распределения – в виде медианы и межквартильного диапазона. Сопоставление двух выборок по частоте встречаемости признака производили при помощи ϕ -критерия углового преобразования Фишера. Математический расчёт осуществлён пакетом программы *Statistica for Windows 6.1.RU*.

Таблица 1

Осложнения при использовании PICC-line и CVCSI венозных доступов у новорождённых в отделении интенсивной терапии

Выявленные осложнения	PICC-line n=306	CVCSI n=89
Гидроторакс	0 (0%)	2 (2,45%)
Окклюзия катетера	37 (12,09%)	9 (10,11%)
Разрыв стенки катетера	17 (5,56%)	0 (0%)
Тромб в верхней полой вене	1 (0,33%)	3 (3,37%)**
Случайное удаление	7 (2,29%)	3 (3,37%)
Неправильное положение дистального конца катетера, натёчник	7 (2,29%)	0 (0%)
Флебит периферической вены	2 (0,65%)	0 (0%)
Гиперемия кожи в области введения катетера	3 (1%)	18 (20,22%)**
Сепсис+положительная культура крови	20 (6,54%)	13 (14,6%)*
Сепсис+отрицательная культура крови	5 (1,63%)	4 (4,49%)*
Потребность в повторной установке катетера	8 (2,7%)	9 (9,2%)**
Всего	107 (34,97%)	61 (68,54%)**
Частота КАИ (на 1000 катетер/дней)	3,71	14,69

Примечания: * – показатели достоверно отличаются между группами ($p < 0,05$); ** – показатели достоверно отличаются между группами ($p < 0,01$)

Результаты и их обсуждение. Следует отметить, что группу составил 361 младенец, однако PICC-line катетеры устанавливались повторно в 8 случаях, а замена катетера через центральную вену дважды осуществлялась у 9 детей. Таким образом, общее число наблюдений составило 395: в группе 1 (PICC-line) – $n=306$, (CVCSI в группе 2) – $n=89$. Характеризуя контингент пациентов, следует отметить, что 51% новорождённых родился раньше срока, срок гестации составил $33,82 \pm 4,2$ недели, а средний вес – $2040,52 \pm 466,2$ г. Большинство новорождённых были женского пола – 57,9%. Летальность среди

пациентов составила 24 (6,8%) младенца, из которых PICC-line использованы у 10 (2,8%) а CVCSI – у 14 (4%). Это можно объяснить тяжестью состояния новорождённых второй группы, которая требовала больших объёмов инфузионной терапии, переливания компонентов крови и одновременного использования симпатотоников, что влияло на выбор способа катетеризации. Летальные исходы не связывались с наличием катетера, а были обусловлены заболеваниями перинатального периода. Средняя длительность стояния PICC-line составила 22 (10-47) дня, а максимально венозный доступ без замены использовался 54 дня. CVCSI удалялись раньше – на 13 (6-25) день. Данные о механических и инфекционных осложнениях представлены в табл.

Гидроторакс с накоплением инфузионного раствора с ипсилатеральной стороны по отношению к катетеру отмечен в 2 (2,45%) случаях во второй группе.

Это грозное осложнение развивалось после использования CVCSI больше 24 часов и, вероятно, объяснимо перфорацией стенки вены при тракциях катетера. В группе PICC-line подобного не отмечено, что связано с меньшей подвижностью катетера. Избежать подобных инцидентов можно, более надёжно фиксируя катетер на коже в месте ввода и уменьшив число манипуляций с ним.

Несмотря на то, что все новорождённые после установки ЦВК получали гепарин, окклюзия катетеров являлась частым событием в обеих группах (12,09 и 10,11% соответственно), при этом статистически достоверной разницы не выявлено. Например, в исследовании T. Franceschi со авт. (2010) у 241 новорождённого не указано на случаи окклюзии CVCSI при 19,44% инцидентов с PICC-line доступами [8]. Авторы свои результаты аргументировали малым диаметром PICC-line доступов. Отличие результатов данного исследования можно объяснить тем, что PICC-line имеют сравнительно меньший просвет (24G либо 28G) и большую длину (до 25 см) относительно 22G и 12 см у CVCSI, а это способствует быстрейшему отложению фибрина и кристаллов медикаментов. Также в наших наблюдениях отмечено 25 (68%) случаев закупорки PICC-line диаметром 28G. Окклюзию CVCSI можно связать с введением препаратов крови через этот вид катетеров и большим риском ретроградного потока крови, особенно при частых заборах

крови для исследований.

Разрыв стенки катетера зарегистрирован в 5,56% ($n=17$). Данное осложнение происходило вне сосуда и только у новорождённых, получавших *PICC-line* калибра 28G. Все катетеры до разрыва функционировали больше 168 часов. Повреждённые катетеры были удалены.

В некоторых исследованиях отмечается, что у новорождённых с *PICC-line* катетерами встречаются редкие осложнения в виде пневмоторакса, гидроторакса, а также тромбозы полых вен [9]. В данном анализе выявлено достоверно более частое возникновение тромбов в системе верхней полой вены при использовании *CVCSI*: 3 (3,37%) против 1 (0,33%), $p<0,01$. Тромбы носили пристеночный характер, не вызывали гемодинамических осложнений и не требовали оперативного удаления. Выявление данного осложнения и динамическое наблюдение проводилось путём сонографии. Терапия осуществлялась лечебными дозами гепарина.

Эпизоды случайного удаления катетеров персоналом достоверно не отличались в группах. Риск подобного осложнения повышается у активных новорождённых. Неправильное расположение дистального конца катетера выявлено в 7 (2,29%) случаях лишь при применении *PICC-line* доступов. Осложнение диагностировано путём проведения контрастной рентгенографии. Таким инцидентам способствует то, что катетер в полые вены продвигается вслепую, и во всех случаях неправильное положение катетера возникало при пункции вен верхних конечностей. В 3 (0,98%) наблюдениях из 7 вышеуказанных отмечено формирование налёта в области шеи и подмышечной впадине, что связано с началом инфузионной терапии до выполнения рентгенологического контроля.

Гиперемия кожи над периферической веной по ходу стояния *PICC-line* отмечена как редкое осложнение – $n=2$ (0,65%). Удаление катетера приводило к исчезновению симптомов флебита. Данный факт мы связывали с попаданием талька в момент установки катетера, которым обрабатываются стерильные хирургические перчатки. Использование перчаток без талька позволило в дальнейшем избегать подобных случаев. Гиперемия кожи в месте ввода катетера относится к инфекционным осложнениям, связана с дефектами ухода за кожной раной. В данном исследовании гиперемия и отёк места пункции достоверно чаще выявлены при эксплуатации *CVCSI*. При этом показатель составил 18 (20,22%)

против 3 (1%) в группе 1, $p<0,01$. Решение об удалении катетера при вышеуказанном осложнении принималось индивидуально.

Поздний сепсис новорождённого, который развивается на фоне установленного ЦБК, является наиболее грозной нозокомиальной инфекцией ввиду высокого риска летальных исходов. Несмотря на современные достижения в области выхаживания новорождённых, его частота во всех клиниках остаётся достаточно высокой [10]. В данном исследовании случаи КАИ регистрировались как клинические проявления сепсиса, которые сопровождалась положительной либо отрицательной гемокультурой. Сепсис с выделением возбудителя достоверно чаще развивался у новорождённых с *CVCSI*, что составило 13 (14,6%) случаев против 20 (6,54%) в группе 1 ($p<0,05$). Клинически установленный сепсис с тем же уровнем статистической значимости выявлен чаще у младенцев с катетерами, введёнными через магистральные вены, – 4 (4,49%) в сравнении с периферически установленными катетерами – 5 (1,63%). Эти данные аналогичны результатам, приведённым в исследованиях многих авторов, однако доказанных объяснений в настоящее время не имеют [8]. Анализ выделенных из крови возбудителей выявил преобладание мультирезистентных продуцентов *p*-лактамаз в обеих группах. Выделялась следующая грамотрицательная флора: *Klebsiella pneumoniae* – 16 (48,48%); *Acinetobacter baumannii* – 3 (9,09%); *Escherichia coli* – 3 (9,09%); *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (6,06%); *Stenotrophomonas maltophilia* – 2 (6,06%). Грамположительные возбудители выделялись реже: *Staphylococcus haemolyticus* – 3 (9,09%); *Enterococcus faecium* – 1 (3,03%). Также выявлены грибы рода *Candida* – 3 (9,09%). При развитии клиники сепсиса катетеры были удалены. КАИ требовала антибиотикотерапии с учётом чувствительности микрофлоры.

Потребность в повторной катетеризации достоверно чаще возникала у новорождённых с *CVCSI* ($p<0,01$). Это вероятнее всего связано с достоверно большим общим количеством осложнений, требующих удаления катетера, которые возникают при использовании этого вида ЦБК – 61 (68,54%) в сравнении с *PICC-line* – 107 (34,97%), $p<0,01$.

Подводя итог, отметим, что частота КАИ при использовании *PICC-line* венозных доступов составила 3,71 случая на 1000 катетер/дней, что практически в 4 раза меньше в сравнении с

CVCSI – 14,69 случая на 1000 катетер/дней. Это является одним из главных аргументов в пользу того, что периферически вводимый центральный венозный катетер в настоящее время является наиболее удобным и безопасным способом обеспечения длительного венозного доступа у новорождённых, особенно у младенцев с низким весом.

Выводы:

1. Наиболее частым осложнением при использовании *PICC-line* венозных доступов выявлена окклюзия катетера, что составило 12,09%. При применении CVCSI венозных доступов достоверно чаще развивались инфекционные осложнения, в том числе «поздний» сепсис новорождённого: 14,6% случаев против 6,54% в группе *PICC-line* ($p < 0,05$). Также достоверно высоким выявлен риск тромбоза в системе верхней полой вены в группе CVCSI ($p < 0,01$).

2. Установка центральных венозных доступов должна сопровождаться рентгенологическим и сонографическим контролем положе-

ния дистального конца катетера до начала инфузионной терапии, что позволит предупредить развитие механических осложнений.

3. Использование *PICC-line* у новорождённых сопровождалось достоверно меньшим количеством осложнений (34,97%) в сравнении с CVCSI (68,54%), $p < 0,01$.

4. Центральные катетеры, имплантируемые через периферические вены, позволяют обеспечить практически весь комплекс задач по внутривенному введению препаратов при большом уровне безопасности и простоте установки. Данный способ можно рекомендовать как рутинный для применения в большинстве отделений интенсивной терапии новорождённых.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении факторов и причин, которые приводят к большим случаям КАИ при использовании CVCSI, а также поиске возможностей более универсального использования *PICC-line* у новорождённых, требующих проведения интенсивной терапии.

THE USE OF CENTRAL VENOUS CATHETERS IN THE DEPARTMENT OF INTENSIVE THERAPY OF NEWBORNS

S.S. KIREEV, O.V. ANTOSHINA

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. To date, providing long-term venous access in newborns is an urgent problem of intensive care. *Central venous catheters implanted peripherally. Peripherally Inserted Central Catheter (PICC-line)* are widely used as medium-term vascular access in newborn infants in intensive care units when nursing preterm infants and newborns with extremely low weight. In our country, to provide vascular access for newborns, these catheters are still used only in several hospitals. The detection of complications associated with the installation and operation of central catheters is an important step in providing care for newborns. The American Academy of Pediatrics recommends routine analysis and detection of such complications to reduce the number of recent therapies. Catheterization is not only technically difficult to perform, but also accompanied by complications in the process of operation and care. This measure depends on the material from which the catheter is made, the work of the personnel, the length of the catheter in the vein, the speed and quality of the introduced infusion mediums, the observance of asepsis and the prevention of infectious complications. The analysis of the performed work will improve the quality of intensive care and prevent possible complications of invasive methods of treating newborns.

Keywords: central venous catheter, newborn, catheter-associated infection.

Литература

1. Гусейнов А.З., Киреев С.С. Основы инфузионной терапии. Парентеральное и энтераальное питание. Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 158 с.
2. Киреев С.С., Асланян В.А., Гургенидзе В.Н., Асланян А.А., Антошина О.В. Внеорганный детоксикация у больных с абдоминальной инфекцией //

References

1. Gusejnov AZ, Kireev SS. Osnovy infuzionnoj terapii. Parenteral'noe i ehnteraal'noe pitanie [Basics of infusion therapy. Parenteral and enteral nutrition]. Tula: Izd-vo TulGU; 2014. Russian.
2. Kireev SS, Aslanyan VA, Gurgeniidze VN, Aslanyan AA, Antoshina OV. Vneorgannaya detoksikaciya u bol'nyh s abdominal'noj infekciej [Non-organ de-

Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №2. С.98–99.

3. Киреев С.С., Ларченко В.И. Церебральная гемодинамика и возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2011. Т.1, №2. С. 51–54.

4. 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). DOI: 10.12737/5762.

5. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 233–239.

6. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. // Pediatrics. 2002. Vol. 110(2). P. 285–291.

7. Lannon C.M., Coven B.J., France F.L. Principles of patient safety in pediatrics // Pediatrics. 2001. Vol. 107(6). P. 1473–1477.

8. Franceschi A.T. Adverse events related to the use of central venous catheters in hospitalized newborns // Revisto Latino-Am. Enfermagem. 2010. Vol. 18(2). P. 196–202.

9. Navoa-Ng J.A., Berba R., Galapia Y.A. Device-associated infections rates in adult, pediatric, and neonatal intensive care units of hospitals in the Philippines: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings // Am J Infect. Control. 2011. Vol. 39. P. 548–554.

10. Hsu J-F., Tsai M.H., Huang H.R. Risk Factors of Catheter-related Bloodstream Infection With Percutaneously Inserted Central Venous Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Center's Experience in Taiwan // Pediatrics Neonatology. 2010. Vol. 51(6). P. 336–342.

11. Duenas L.A., de Casares C.B., Rosenthal V.D., Ma-

toxification in patients with abdominal infection]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2009;16(2):98-9. Russian.

3. Kireev SS, Larchenko VI. Cerebral'naya gemodinamika i vozmozhnosti ee optimizacii pri kriticheskikh sostoyaniyah u novorozhdennykh v usloviyah otdele-niya reanimacii [Cerebral hemodynamics and possibilities of its optimization at critical conditions in newborns in the conditions of resuscitation Department]. Neonatologiya, hirurgiya ta perinatal'na medicina. 2011;1(2):51-4. Russian.

4. Kireev SS, Tokarev AR, Malychenko TV. Gender-no-klimaticheskie osobennosti obrashchaemosti naseleniya za medicinskoj pomoshch'yu po povodu arterial'noj gipertenzii [Gender-climatic features of appealability of the population for medical care apropos of hypertension]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Sep 19];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf>. DOI: 10.12737/5762.

5. Tokarev AR, Kireev SS. Gipoksiya pri arterial'noj gipertenzii (kratkiy literaturnyj obzor) [Hypoxia in hypertension (short literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;23(2):233-9. DOI: 10.12737/20452. Russian.

6. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. Pediatrics. 2002;110(2):285-91.

7. Lannon CM, Coven BJ, France FL. Principles of patient safety in pediatrics. Pediatrics. 2001;107(6):1473-7.

8. Franceschi AT. Adverse events related to the use of central venous catheters in hospitalized newborns. Revisto Latino-Am. Enfermagem. 2010;18(2):196-202.

9. Navoa-Ng JA, Berba R, Galapia YA. Device-associated infections rates in adult, pediatric, and neonatal intensive care units of hospitals in the Philippines: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. Am J Infect. Control. 2011;39:548-54.

10. Hsu J-F, Tsai MH, Huang HR. Risk Factors of Catheter-related Bloodstream Infection With Percutaneously Inserted Central Venous Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Center's Experience in Taiwan. Pediatrics Neonatology. 2010;51(6):336-42.

11. Duenas LA, de Casares CB, Rosenthal VD, Ma-

chuca L.J. Device-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC // *J Infect Dev. Ctries.* 2011. Vol. 5. P. 445–451.

12. Mcgee D.C. Preventing complications of central venous catheter ization // *N. Engl J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1123–1133.

13. O’Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., Patchen Dellinger E., Garland J., Heard S.O. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011.

14. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications // *Adv Neonatal Care.* 2002. Vol. 2(6). P. 304–319.

15. Patrick S.W., Davis M.M., Sedman A.B. Accuracy of hospital administrative data in reporting central line associated bloodstream infections in newborns // *Pediatrics.* 2013. Vol. 13. P. 75–80.

chuca LJ. Device-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC. *J Infect Dev. Ctries.* 2011;5:445-51.

12. Mcgee DC. Preventing complications of central venous catheter ization. *N. Engl J. Med.* 2003;348:1123-33.

13. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Patchen Dellinger E, Garland J, Heard SO. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections; 2011.

14. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care.* 2002;2(6):304-19.

15. Patrick SW, Davis MM, Sedman AB. Accuracy of hospital administrative data in reporting central line associated bloodstream infections in newborns. *Pediatrics.* 2013;13:75-80.

ТЕХНОЛОГИЯ КУПИРОВАНИЯ МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Л.Г. АГАСАРОВ*, Е.А. БЕЛЯЕВА**, С.Ю. ФЕДОРОВ***, Р.В. КУПЕЕВ***

*Национальный исследовательский центр реабилитации и курортологии,
Новый Арбат ул., 32, Москва, 121099, Россия

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

***ООО «Аирмед», ул. Павла Корчагина, 10, Москва, 129626, Россия

Аннотация. В работе обоснована значимость и симптоматика *миофасциального болевого синдрома*, описаны большие и малые критерии постановки диагноза, дана характеристика методов лечения толперизоном, кетопрофеном и транскраниальной электростимуляцией в комплексе и обоснование использования каждого из компонентов. Поставлена цель работы – разработка технологии комплексной терапии *миофасциального болевого синдрома* с учетом синергетического эффекта различных препаратов, путей введения их и методики транскраниальной электростимуляции. Был обследован 81 человек, из них 27 (33,3%) женщин и 54 (66,7%) мужчин в возрасте от 21 до 49 лет. Выделено 2 группы: *1 группа*: больные с МФБС получавшие только стандартную медикаментозную терапию ($n=38$, из них мужчин – 24, женщин – 14 человек) – контрольная группа. Во *2 группе*: больные, получавшие транскраниальную электростимуляцию, *толперизон* и *кетопрофен* – ($n=43$, мужчин – 30 и женщин – 13 человек) – основная группа. Интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале. Получены достоверно значимые результаты максимальной эффективности предложенной технологии купирования болевого синдрома, скорости наступления безболевого стадии синдрома, отсутствие рецидива после отмены лечения в течение 6 месяцев.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, толперизон, кетопрофен, транскраниальная электростимуляция.

Введение. Вертеброгенные и невертеброгенные изменения могут служить причиной возникновения миогенных болей, *миофасциального болевого синдрома* (МФБС), обусловленного миофасциальной дисфункцией, и характеризующегося нарушением функции той или иной мышцы, что проявляется наличием в напряженных мышцах болезненных уплотнений, мышечными спазмами, локальным мышечным гипертонусом и появлением триггерных точек. Эти точки представляют собой гипервозбудимые участки с локальным мышечным напряжением. Располагаются они в скелетных мышцах и фасциях, связанных с ними. Проявляются триггерные точки как небольшие, болезненные при пальпации уплотнения. Они могут формироваться во всех мягких тканях организма, но обычно локализуются в крупных скелетных мышцах, которые выполняют статические функции. Так, чаще всего можно найти триггерные точки в мышцах плечевого пояса и шеи (мышце, поднимающей лопатку, трапециевидной, лестничных, ротаторах шеи), жевательной мускулатуре, а также в мышцах таза и нижних конечностей. Кроме того, такие точки являются

источником возникновения отраженных болей [2,10,11,16].

Определены «большие» и «малые» диагностические критерии МФБС. Обязательные «большие» критерии:

- жалобы на боль (локальную или региональную);
- пальпируемый «тугой» тяж в пораженной мышце;
- ограничение объема движений;
- участок повышенной чувствительности, триггерной точки в пределах «тугого тяжа»;
- зона отраженной боли, характерная для данной мышцы.

«Малые критерии»:

- при растяжении пораженной мышцы – уменьшение боли;
- при стимуляции триггерной точки – воспроизводимость боли;
- при пальпации триггерной точки – вздрагивание.

Определение одного из трех «малых критериев» – дополняет диагностику.

При лечении МФБС чаще всего используются *нестероидные противовоспалительные*

препараты (НПВП). Недостаточная эффективность НПВП в ряде случаев приводит к необходимости применения «сопутствующих анальгетиков», из которых наиболее распространены миорелаксанты центрального действия (*толперизон, баклофен, тизанидин*). Так, по данным множества исследований, эффект *толперизона* связан с сочетанием его миорелаксирующего и анальгетического эффекта [8].

Химическая структура *толперизона* близка к таковой *лидокаина*, обуславливая мембран-стабилизирующее действие, торможение проведение импульсов в первичных афферентных волокнах, блокаду спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов, блокаду потенциал-зависимых кальциевых каналов, торможение активности возбуждающих нейромедиаторов. А также – повышение активности задних рогов спинного мозга, стимуляцию ноцицепторов афферентных волокон [5,17]. Важным свойством *толперизона* является отсутствие седативного эффекта, что позволяет широко использовать другие методы повышения двигательной активности (лечебная гимнастика и пр.) [18].

Существенным моментом в технологии обезболивания является коррекция деятельности *опиоидергической системы* (ГАМК-допаминаргической системы). Увеличение выработки опиоидных пептидов способствует оптимизации деятельности механизмов адаптации через модуляцию *синтоксических* и *ката-токсических программ адаптации* [12,13].

Одним из способов повышение уровня опиоидных пептидов с потенцированием анальгетического эффекта является *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС). Использование ТЭС коррекции проявлений психоэмоционального стресса и при различных заболеваниях – показало высокую эффективность метода [4,7,9]. Разработка технологии обезболивания сопряжено с пониманием организма, как сложной иерархической системы (*complexity*), что определено положениями развиваемой в настоящее время теории хаоса и самоорганизации систем [3,6]. Длительное течение болевого синдрома различного генеза и локализации, в том числе МФБС, является реальной предпосылкой развития эндогенного психоэмоционального стресса, а в дальнейшем – соматоформных и психосоматических расстройств [14].

Для лечения МФБС из группы НПВП предпочтительно применение *кетопрофена*. Его про-

тивовоспалительный, противовоспалительный и анальгетический эффекты связаны с торможением продукции *простагландинов* (ПГ) из-за не-селективного ингибирования обоих типов *циклооксигеназы* (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Развитие боли сопряжено с повышением чувствительности болевых рецепторов под воздействием ПГ: ПГЕ и ПГF. Угнетая продукцию ПГ, *кетопрофен* повышает болевой порог [1,15,19].

Цель исследования – разработка технологии комплексной терапии МФБС с учетом синергетического эффекта различных препаратов, путей введения их и методики транскраниальной электростимуляции.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач по повышению эффективности лечения амбулаторных больных с МФБС на базе ООО «Аирмед» за период 2014-2017 гг. было обследовано 81 человек, из них 27 (33,3%) женщин и 54 (66,7%) мужчин в возрасте от 21 до 49 лет. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз МФБС устанавливали согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), принятой Всемирной организацией здравоохранения, Женева, 1992.

Критерии включения больных в исследование: а) наличие МФБС б) возраст от 21 до 49 лет. **Критерии исключения:** наличие верифицированного радикулярного синдрома, связанного с межпозвоноковыми грыжами, дорсопатиями.

При включении пациентов в исследование и в процессе лечения осуществлялся сбор анамнеза, анализ клинических проявлений болезни с оценкой клинических, лабораторных признаков заболевания, результатов инструментальных исследований. Исследования проводились на 1-3, 5-7 день амбулаторного лечения и через 6 месяцев наблюдения.

Все обследованные лица были разделены на две группы:

1 группа: больные с МФБС получавшие только стандартную медикаментозную терапию ($n=38$, из них мужчин – 24, женщин – 14 человек) – контрольная группа.

2 группа: больные с МФБС, получавшие ТЭС, *толперизон* и *кетопрофен* – ($n=43$, мужчин – 30 и женщин – 13 человек) – основная группа.

Оценка боли осуществлялась по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ) и болевому индексу. *Visual Analogue Scale* (VAS) была предложена *Huskisson* в 1974 году. Этот метод субъективной

оценки боли заключается в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет совсем», правая — «самая интенсивная боль, какую можно себе представить». Использовали пластмассовую линейку длиной 10 см. С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым отмечали полученное значение и заносились в амбулаторную карту. К безусловным преимуществам этой шкалы относятся ее простота и удобство, возможность контролировать эффективность терапии. При динамической оценке существенным является отличие значения по ВАШ от предыдущего более чем на 13 мм.

Кетопрофен в количестве 2 мл (60 мг) вводился в триггерную точку перед началом ТЭС – в первый день. Во второй день – *толперизон* в дозе 100 мг вводился также в триггерную точку. Назначался *толперизон* также перорально в течение пяти дней, начиная с первого дня по 50 мг – 3 раза в день. Воздействие на деятельность опиоидной системы осуществляли методом ТЭС при наложении электродов аппарата «Магنون-ДКС» (Регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.) в течение 40 мин. – на протяжении 2-5 дней.

В настоящем исследовании у больных с МФБС была апробирована комбинированная методика коррекции болевого синдрома.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ *STATISTICA 7.0*, формирование базы данных вели с помощью таблиц *Excel MS Office 2007*. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Переносимость манипуляций и лекарственных средств в

основной группе была отличной у 32 (74,4%), хорошей – у 8 (18,6%), удовлетворительной – у 3 (7%) человек.

В 4 случаях после введения в триггерную точку *кетопрофена* и ТЭС сразу наступил анальгетический эффект.

После проведения предложенного способа лечения в основной группе достоверно быстро уменьшались болевые ощущения (табл.)

Таблица

Показатель выраженности болевого синдрома при МФБС (основная группа, n=43)

Показатель	До лечения (исходные показатели)	После 1 дня лечения	Через 7 дней
ВАШ, мм	78,3±2,8	32,1±5,1	13,6±1,7
% к исходным показателям	–	41,01 ($p < 0,001$)	17,4 ($p < 0,001$)
Болевой индекс, баллы	4,9±0,11	1,8±0,13	0,94±0,1
% к исходным показателям	–	36,7 ($p < 0,001$)	19,2 ($p < 0,001$)

В контрольной группе ($n=38$) ВАШ после первого дня составил 67,2%, а болевой индекс – 54,1%, через 7 дней лечения показатели боли также значительно отличались от показателей основной группы.

Дальнейшее наблюдение пациентов в течение 6 месяцев показало отсутствие рецидивов в основной группе и 2 рецидива в контрольной группе.

Заключение. Разработана технология купирования болевого синдрома при МФБС. Введение *кетопрофена* в количестве 2 мл (60 мг) в триггерную точку с последующим проведением ТЭС – в первый день, а во второй день – *толперизона* в дозе 100 мг, назначение *толперизона* перорально в течение пяти дней по 50 мг – 3 раза в день – обеспечивает хороший анальгетический эффект без явлений непереносимости и осложнений. Прослежено отсутствие рецидивов на протяжении шести месяцев.

JUGULATION TECHNOLOGY OF MYOFASCIAL PAIN SYNDROME

L.G. AGASAROV*, E.A. BELYAEVA**, S.Y. FEDOROV***, R.V. KOPAEV****

* National Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia

** Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

*** LLC "AirMed", Pavel Korchagin Str., 10, Moscow, 129626, Russia

Abstract. The paper substantiates the significance and symptoms of myofascial pain syndrome, describes the large and small criteria for diagnosis, characterizes the treatment methods by the Tolperisone,

the Ketoprofen and transcranial electrostimulation in the complex and substantiates the use of each component. The research purpose is to develop technologies for the complex therapy of myofascial pain syndrome, taking into account the synergistic effect of various drugs, the ways of their introduction and the technique of transcranial electrostimulation. 81 people were examined, including 27 (33.3%) women and 54 (66.7%) men aged 21 to 49 years. There were 2 groups: the 1 group of patients with IFBS receiving only standard drug therapy (n = 38, of them men - 24, women - 14 people) - control group. In the 2nd group, the patients received transcranial electrostimulation, the Tolperisone and the Ketoprofen - (n = 43, men - 30 and women - 13 people) - the main group. Pain intensity was assessed on a visual-analog scale. The results of the maximum efficiency of the proposed technology of pain relief, the rate of onset of the pain-free stage of the syndrome, the absence of relapse after discontinuation of treatment for 6 months were obtained.

Keywords: myofascial pain syndrome, Tolperisone, Ketoprofen, transcranial electrostimulation.

Литература

1. Бабоша В.А., Стрельченко Е.С., Стрельченко Ю.И. Эффективность применения Кеторола при болевом синдроме в травматологической практике // Травма. 2012. Т. 13, №4. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/34653 (Дата обращения: 27.04.2018)
2. Болдин А.В., Агасаров Л.Г., Тардов М.А., Шахатов И.В. Немедикаментозные способы коррекции кранио-цервикального миофасциального болевого синдрома и деформации стоп // Традиционная медицина. 2016. № 2 (45). С. 15–19.
3. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
4. Живогляд Р.Н., Беляева Е.А., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Сочетание транскраниальной электростимуляции и гирудотерапии в комплексе реабилитационно-восстановительных мероприятий при хроническом болевом синдроме // В сборнике: Диверсификация реабилитационно-восстановительных технологий к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 51–57.

References

1. Babosha VA, Strel'chenko ES, Strel'chenko YUI. Efficacy of use of Ketorol for pain syndrome in trauma patients. *Travma* [internet]. 2012 [cited 2014 Apr 27];13(4). Russian. Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/34653.
2. Boldin AV, Agasarov LG, Tardov MA, Shakhmatov IV. Non-drug methods of correction of cranio-cervical myofascial pain syndrome and foot deformity. *Tradicionnaya medicina*. 2016;2(45):15-9. Russian.
3. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kuppeev VG, Mel'nikov Akh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. *Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.*
4. Zhivoglyad RN, Belyaeva EA, Khadarceva KA, Pan'shina MV. Combination of transcranial electrical stimulation and hirudotherapy in a complex of rehabilitation and recovery measures in chronic pain syndrome. In the collection: *Diversification of rehabilitation and rehabilitation technologies to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)*. Tula; 2017. Russian.

5. Захаров Я.Ю., Широков В.А., Дудин Д.А. Влияние толперизона на функциональное состояние периферических мотонейронов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. №3. С. 65–68.
5. Zakharov YaJu, Shirokov VA, Dudin DA. Influence of tolperisone at peripheral motoneurons functional condition. Journal of neurology and psychiatrics named after S.S. Korsakov. 2013;3:65-8.
6. 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.
6. Zinchenko YUP, KHadarcev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Bio-physics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.
7. Купеев В.Г., Паньшина М.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Очетание транскраниальной электростимуляции с лазерофорезом мексидола и гиалуроната в тренировочном процессе спортсменов-тяжелотлеток с дисменореей // В сборнике: Диверсификация реабилитационно-восстановительных технологий к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 14–22.
7. Kupeev VG, Pan'shina MV, KHadarceva KA, Fudin NA. Ochetanie transkranial'noj ehlektrostimulyacii s lazeroforezom meksidola i gialuronata v trenirovochnom processe sportsmenok-tyazheloatletok s dismenoreej. V sbornike: Diversifikaciya reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologij k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnykh statej) [The combination of transcranial electrostimulation with laeropoorto of Mexidol and hyaluronate in the training process of athletes-weightlifters with dysmenorrhea. In the collection: Diversification of rehabilitation and rehabilitation technologies to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.
8. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // РМЖ. 2013. №34. С. 1734–1736.
8. Maksimov ML. Modern approaches to pain syndrome therapy. RMJ. 2013;34:1734-6.
9. Паньшина М.В., Волков В.Г., Хадарцева К.А. Опыт профилактики гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №4. С. 141–142.
9. Pan'shina MV, Volkov VG, KHadarceva KA. Opyt profilaktiki gestoza [Practices in pre-vention of preeclampsia]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2010;4:141-2. Russian.
10. Путилина Н.Е., Агасаров Л.Г. Дискус композитум в комплексном лечении вертеброгенных поясничных болевых синдромов // БМ: Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 32.
10. Putilina NE, Agasarov LG. Diskus kompozitum v kompleksnom lechenii vertebrogennykh poynasichnykh bolevykh sindromov [Discus compositum in complex treatment of vertebral lumbar pain syndromes]. BM: Biologicheskaya medicina. 2000;1:32. Russian.
11. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 120 с.
11. Rachin AP, Yakunin KA, Demeshko AV. Myofascial pain syndrome. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
12. 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.
12. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, KHadarceva KA, Gordeeva AYU. Psikhonejroimmunologicheskie programmy adaptacii, kak modeli dizaadaptacii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym ciklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs as models of maladaptation in women with reproductive cycle disorders]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(chast' 2):359-65. Russian.

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

14. 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.

15. Eljezi V., Biboulet C., Boby H., Schoeffler P., Pereira B., Duale C. The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery // *Pain Physician*. 2017. Vol. 20, №6. P. 509–520.

16. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.

17. Kocsis P., Farkas S., Fodor L., Bielik N., Thán M., Kolok S., Gere A., Csejtei M., Tarnawa I. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315, №3. P. 1237–1246.

18. Quasthoff S., Möckel C., Zieglgänsberger W., Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects // *CNS Neurosci. Ther.* 2008. Vol. 14, №2. P. 107–119.

19. Reda R.I., Wen M.M., El-Kamel A.H. Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis // *Int. J. Nanomed.* 2017. №12. P. 2335–2351. DOI:10.2147/ijn.s131253

13. KHadarcev AA, Morozov VN, KHrupachev AG, Karaseva YUV, Morozova VI. Depressiya anti-stressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis of development of pathological process]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

14. KHritinin DV, Olejnikova MM, Mikhajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, KHadarcev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v reabilitologii (diagnostika i korrekciya): Monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction): Monograph]. Tula; 2003. Russian.

15. Eljezi V, Biboulet C, Boby H, Schoeffler P, Pereira B, Duale C. The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery. *Pain Physician*. 2017;20(6):509-20.

16. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.

17. Kocsis P, Farkas S, Fodor L, Bielik N, Thán M, Kolok S, Gere A, Csejtei M, Tarnawa I. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315(3):1237-46.

18. Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14(2):107-19.

19. Reda RI, Wen MM, El-Kamel AH. Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis. *Int. J. Nanomed.* 2017;12:2335-51. DOI: 10.2147/ijn.s131253

УДК: 611.24

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067

**ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ И ЭЛЕКТРОФОРЕЗ
СЕРОТОНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

О.Н. БОРИСОВА*, В.Г. КУПЕЕВ**, А.Р. ТОКАРЕВ*

**Тулский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия****ООО «Аирмед», ул. Павла Корчагина, 10, Москва, 129626, Россия*

Аннотация. В работе обосновывается целесообразность использования транскраниальной электростимуляции для активации опиоидергической системы и стимуляции синтоксических механизмов адаптации с целью синергетического улучшения результатов лечения хронических обструктивных заболеваний легких. Показана значимость эндогенных медиаторов, *цитокинов* в формировании механизмов адаптации. Определена степень участия в них провоспалительных и противовоспалительных медиаторов (*интерлейкинов* 1,4,6,10, как провоспалительных, и *интерлейкинов* 2,12, как противовоспалительных). Подтверждена значимость таких медиаторов, как *серотонин*, *ГАМК*, *дофамин* и др. Изучены результаты обследования и лечения 126 человек с хроническими обструктивными заболеваниями легких, разделенных на 2 группы – 84 (основная) и 42 (группа сравнения). В обеих группах проводилась базовая терапия в соответствии со стандартами. В основной группе кроме базовой терапии осуществлялась *транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина*.

Изучено состояние свертывающей и противосвертывающей систем, окислительной и антиокислительной систем, изменение гормонального состава крови, функция внешнего дыхания. При активации программ адаптации задействуется соответствующий блок (синтоксический или кататоксический), но их реципрокные отношения направлены на достижение глобальной цели всего организма. Процессы саморегуляции при этом могут быть, при помощи тех или иных внешних воздействий, активизирующих необходимые программы адаптации, видоизменены и направлены на достижение предсказуемого результата. Показана активация противосвертывающей системы, антиокислительной активности крови, как показатель активности синтоксических механизмов адаптации. Проведенная работа обуславливает целесообразность включения ТЭС и электрофореза *серотонина* в комплексное лечение ХОБЛ.

Ключевые слова: программы адаптации, транскраниальная электростимуляция, серотонин, антиокислительная и противосвертывающая системы, синтоксические программы адаптации.

Введение. Заболевания органов дыхания существенно влияют на морфофункциональное состояние органов дыхания, и сопровождаются нарушениями со стороны других органов и систем человеческого организма. Имеется множество работ, освещающих комплексную диагностику, терапию, профилактические меры и возможности медицинской реабилитации.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезно влияет на заболеваемость и смертность, которые не уменьшаются из года в год. Есть сведения о том, что 4-6% мужчин и 1-3% женщин старше 40 лет страдают этим заболеванием. Длительно текущий воспалительный процесс, затрагивающий все структуры легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды), обуславливает включение в патологический процесс множество функцио-

нальных систем организма. Нарушается обмен метаболитов, гормонов. Обострение ХОБЛ сопровождается значимым увеличением провоспалительных цитокинов (*интерлейкинов* – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), сохраняющимся достаточно длительное время [8,9]. При этом нарушается мукоцилиарный клиренс, работа дыхательной мускулатуры. возникает слабость дыхательной мускулатуры. Дыхательные экскурсии грудной клетки и диафрагмы на вдохе снижают внутригрудное давление, увеличивают кровенаполнение легочной артерии из-за роста внутрибрюшного давления (обусловленного сокращением диафрагмы) и притока венозной крови из системы нижней полой вены (увеличение венозного возврата). Однослойные клетки легочных капилляров, участвующие в газообмене, обеспечивают максимальную дилатацию

капилляров при увеличении кровотока, из-за которой происходит депонирование до 25% всей циркулирующей крови. Развивающееся эмфизематозное поражение легочной ткани увеличивает избыточное напряжение дыхательной мускулатуры, ухудшает пассаж содержимого дыхательных путей, угнетает бронходилатацию с рефлексогенной зоны диафрагмы, приводя к неблагоприятному функционированию легких в обмене метаболитов [3].

ХОБЛ, как и другие заболевания внутренних органов человека, являются безусловным источником эндогенного стресса, вносящего значимый вклад в симптоматику заболеваний и динамику их симптоматики [11,15].

Оправдалось предположение Г. Селье (1960) о стрессе, при котором постоянство внутренней среды организма поддерживается двумя типами реакций. А именно – *синтоксической* (через химические сигналы или нервные импульсы действующей как успокоитель, позволяя мирно сосуществовать с вторгшимся агентом). И *катоксической*, при которой химические вещества стимулируют гибель чужеродного агента – нашло подтверждение в формулировке двух программ адаптации и определении путей использования их в оздоровительных и лечебных целях [6,7,14].

Цикличность работы системы метаболизма и реципрокность протекающих в ее рамках антагонистических процессов, а также антагонистическая значимость тонуса *симпатической и парасимпатической систем* вегетативной регуляции, обеспечивающей процессы метаболизма, при деятельности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, – получили свое развитие в различных исследованиях [5].

Имеются сведения о том, что быстрая синаптическая передача, опосредуемая *H*-холинорецепторами, обеспечивает быстрый запуск механизмов точной передачи частотнокодированной информации, а синаптический процесс, контролируемый *M*-холинорецепторами – служит для длительного регулирования паттернов потенциала действия. Так, показано, что один квант ацетилхолина способен открыть порядка 150 ионных каналов, которые непосредственно связаны с *H*-холинорецепторами.

Осуществляемая через агонистов и антагонистов ацетилхолина медиаторная функция в мембране и внутри клетки (через цАМФ и цГМФ) трансформируется до клеточного гено-

ма и РНК цитоплазмы, существенно влияя на белково-синтетическую функцию, на пластические процессы, что обеспечивает реализацию генетической информации.

В последние годы получено подтверждение наличия двух программ адаптации и определены возможные пути использования этих механизмов в оздоровительных и лечебных целях [3,15,16]. Цикличность работы системы метаболизма, осцилляции, колебания клеток, биологические ритмы разных уровней – вытекают из всего научного опыта, накопленного историей человечества. В системных механизмах адаптации важно понимание таких антагонистических, но и единых по отношению к организму, процессов. Так, издавна наблюдавшаяся антагонистическая значимость тонуса *симпатической и парасимпатической систем* вегетативной регуляции, обоснованная Эппингером и Гессом в 1910 г., была признана упрощенной, подверглась критике, не была увидена связь деятельности вегетативного отдела нервной системы с процессами метаболизма. Уже позднее такая связь была подтверждена при описании стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, при обосновании двух стратегий – резистентности и толерантности, активности и покоя, анаболизма. Известны реакции катехоламинов и ацетилхолина, механизмы их продукции и участия в обменных процессах, в том числе в активности ГАМК-ергической системы через обмен янтарной кислоты.

В рамках *эндокринной системы* определено взаимодействие АКТГ и кортизола с их синхронным колебанием с активностью симпатической нервной системы. Эффекты кортизола известны: увеличение содержания в крови лейкоцитов и эритроцитов, нейтрофилез, гипергликемия, активация гликолиза и избыток пирувата в крови, усиление глюконеогенеза, катаболизма белков и увеличение аминокислот в крови, торможение утилизации глюкозы, повышение артериального давления, устойчивости к инсулину, гиперхолестеринемия и гиперфосфолипидемия, гипотриглицеридемия, угнетение секреции «воспалительных» цитокинов. Эти эффекты совпадают с эффектами глюкокортикостероидов, которые непосредственно участвуют в синтезе метилтрансферазы, катализирующей образование адреналина, подавляют активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы вызывая прооксидантный эффект, индуцируют апоптоз клеток в дофамин-чувствительных

нейронах.

Под методом *транскраниальной электростимуляции* (ТЭС) понимается любое лечебное воздействие импульсным током на головной мозг. Наиболее часто используемым параметром ТЭС является частота следования импульсов от 75 Гц до 80 Гц. ТЭС-терапия обладает свойством повышать секрецию нейропептидов. ТЭС эндорфинных структур разработана в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН

Имеются сведения о потенцировании эффекта ТЭС *серотонином* при лечении психоэмоционального стресса у научных работников, при профессиональном стрессе, у спортсменов, при психопатологии [1,7,10,13].

Цель исследования – установить целесообразность включения в комплексную терапию ХОБЛ транскраниальной электростимуляции, проводимой одновременно с электрофорезом серотонина.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 126 пациентов с верифицированным диагнозом ХНЗЛ, которые были разделены на 2 группы: 1 группа – 84 человека, леченных в соответствии со стандартами (базисная терапия), и 2 группа – 42 человека, в которой применялась ТЭС и электрофорез *серотонина*. Группа условно здоровых составила 35 человек.

ТЭС осуществлялась на устройстве МАГНОН-ДКС (рег. № ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.). В нем реализована возможность регулировки частоты следования импульсов от 1 Гц до 2000 Гц, Обеспечиваются процедуры ТЭС (частоты от 75 до 80 Гц). *Серотонин* применялся в виде ампул по 1,0 мл, из которых по 0,5 мл наносилось на смоченные водой марлевые прокладки, прилегающие к векам пациента. Электрофорез осуществлялся во время отпуски основной процедуры ТЭС.

При лечении ХОБЛ все пациенты получали базисную терапию: ингаляционные М-холиноблокаторы короткого действия, β_2 -адреномиметики короткого действия, а также комбинированные препараты. Использовались ингаляционные антихолинергические препараты длительного действия, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, по показаниям антибактериальные и муколитические препараты.

Функциональное исследование внешнего дыхания выполняли методом спирометрии на анализаторе «Спирисифт» и компьютерном ди-

агностическом комплексе «RDS-Pneumo ver. 4.5», с построением кривой «поток-объем» и расчетом объемных и скоростных показателей. Исследование *эндотелийзависимой вазодилатации* (ЭЗВД) проводилось линейным датчиком 7,5 МГц (Vivid-3). Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «MAC-1200ST». Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовали тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке (6-МШТ). Перед началом и в конце теста оценивали одышку по шкале Борга, пульс и, при возможности, насыщению гемоглобина крови кислородом, определяемому пульсоксиметрией (*SpO₂*).

Исследование *общей окислительной способности* (ООС) сыворотки крови проводили энзиматическим тестом при помощи реактивов фирмы *Labor Diagnostika Nord* (Германия), *общей антиокислительной активности* (ОАА) с помощью реактивов фирмы *CanAg Diagnostics AB* (Швеция), *супероксиддисмутазу* (СОД) – Cu/Zn-форма – определяли с использованием реактивов фирмы *Bender MedSystem* (Австрия) с использованием планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия). Определение уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α проводили с помощью набора реактивов для иммуноферментного определения (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ *STATISTICA 7.0*, формирование базы данных вели с помощью таблиц *Excel MS Office 2007*. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Наряду с клиническими проявлениями обострения, у больных ХОБЛ регистрировались нарушения бронхиальной проходимости, которые соответствовали средней степени тяжести. После курса лечения в группе 2 достоверно увеличивались все показатели, но наиболее существенно ($p < 0,001$) показатели ОФВ₁ на 15%, индекс Тиффно-Вотчала на 15%, *пиковой объемной скорости* (ПОС) выдоха – на 34%.

Установлено наличие оксидативного стресса (увеличение ООС и снижение уровня СОД) до и после различных методов лечения. После курса терапии отмечено снижение ООС

крови и усиление антиоксидантных защитных механизмов (повышение СОД). В группе 2 эти изменения носили более выраженный характер, достигая степени достоверности по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$).

Таблица 1

Сравнение показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты крови у больных ХОБЛ до и после лечения, и у здоровых лиц (n , $M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	После лечения	Здоровые
		Группа 1 ($n_1=42$)	Группа 2 ($n_2=84$)	$n_3=35$
ООС, мкмоль/л	3,41±0,13*	2,83±0,24*	2,43±0,11**	1,92±0,23
ОАА, мкмоль/л	27,2±0,18*	37,4±0,20*	48,5±0,14**	57,8±0,21
СОД, нг/мл	0,43±0,09*	0,57±0,06*	0,71±0,11**	0,84±0,09

Примечание: * – различия с контрольной группой значимы при $p < 0,001$, ** – различия между группами после лечения значимы при $p < 0,05$

Существенная динамика показателей (уменьшение МДА, увеличение АОА) свидетельствует о нормализации процессов перекисного окисления липидов, обусловленной модификацией программ адаптации.

Нами были получены данные об активности про- и противовоспалительных цитокинов при разных методах лечения. В качестве провоспалительных цитокинов изучались интерлейкины крови – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , и противовоспалительных – ИЛ-4 (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов крови у больных ХОБЛ до и после лечения, и у здоровых лиц (n , $M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	После лечения	Здоровые
		Группа 1 ($n_1=42$)	Группа 2 ($n_2=84$)	$n_3=35$
ИЛ-6, пг/мл	11,3±1,17*	7,45±1,19**	4,23±1,27**	3,12±0,28
ИЛ-8, пг/мл	36,6±1,09*	20,5±1,14**	9,18±1,32**	4,33±0,93
ФНО- α	26,4±2,17*	14,6±1,55**	8,73±1,63**	4,2±0,86
ИЛ-4, пг/мл	2,29±0,15*	3,21±0,19*	4,82±0,13*	5,16±0,55

Примечание: * – различия с контрольной группой значимы при $p < 0,001$, ** – различия до после лечения значимы при $p < 0,05$

У больных ХОБЛ до лечения отмечен дос-

товерно высокий уровень ИЛ-6 – 11,3±1,17 пг/мл ($p < 0,001$), который после лечения снижался в обеих группах, но оставался достоверно выше, чем у здоровых, и составлял в группе 1 – 7,45±1,19 пг/мл ($p < 0,05$), в группе 2 – 4,23±1,27 пг/мл. Отмечено значимое снижение уровня ИЛ-8, в группе 1 – до 20,5±1,14 пг/мл, что было выше, чем в группе 2, где его уровень составил 4,23±1,27 пг/мл ($p < 0,05$).

Максимальная концентрация ФНО- α выявлена у больных до лечения – 26,4±2,17 пг/мл, что превышало показатель ФНО- α у здоровых лиц ($p < 0,001$). В группе 1 после лечения уровень снизился до 14,6±1,55 пг/мл, однако, он был выше, чем в группе 2, где его содержание не превысило 8,73±1,63 пг/мл. В процессе лечения отмечено снижение уровня ФНО- α , более значимое в группе 2, но превышающее показатели у здоровых лиц ($p < 0,001$).

В процессе лечения отмечено повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в изучаемых группах больных: в группе 1 – 3,21±0,19 пг/мл, а в группе 2 – 4,82±0,13 пг/мл ($p < 0,001$).

Исследование эндотелиальной функции у больных ХОБЛ проводили амбулаторно через 3 месяца после начала ТЭС-терапии и серотонином в составе комплексной терапии. Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ сочетания ТЭС с серотонином позволяет уменьшить проявления дисфункции сосудистого эндотелия, что свидетельствует о перспективности использования данного подхода в лечении больных.

В основной группе был изучен гормональный состав крови, а также состояние свертывающей и противосвертывающей систем (табл. 3, 4)

Таблица 3

Изменение гормонального состава крови до и после курса лечения с использованием ТЭС и серотонина ($n=84$, $M \pm m$)

Гормоны	До лечения	После лечения	p
Ацетилхолин, нмоль/л	50,4±3,8	132,4±16,1	<0,001
Серотонин, мкмоль/л	0,15±0,06	1,14±0,16	<0,001
Адреналин, нмоль/л	4,5±0,25	1,97±0,07	<0,001
Норадреналин, нмоль/л	38,2±1,2	35,7±4,2	<0,05
Кортизол, нмоль/л	110,2±6,75	214,6±10,9	<0,05

Таблица 4

Свертывающая и противосвертывающая системы до и после лечения с использованием ТЭС и серотонина (n=84, M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	p
Фибриноген, мкмоль/л	7,72±0,3	9,35±0,28	<0,05
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,40±0,04	0,15±0,01	<0,001
ПДФ, нмоль/л	170,58±2,3	74,2±1,7	<0,001
Гепарин, Е/мл	0,36±0,03	0,49±0,09	<0,05
Антитромбин III, %	66,24±3,9	81,7±3,5	<0,05
α ₂ -макрोगлобулин, мкмоль/л	8,52±0,38	3,1±0,2	<0,001
α ₁ -антитрипсин, мкмоль/л	87,2±4,2	35,6±0,66	<0,001

Анализ результатов показывает общую тенденцию к гипокоагуляции из-за активации противосвертывающих систем, а разброс показателей свидетельствует об известном факте – реакции самоторможения, когда одни и те же факторы являются и прокоагулянтами и антикоагулянтами в зависимости от фазы коагуляции (например, ПДФ). Следовательно, все показатели достоверно меняются в основной группе, в сторону активации *синтоксических механизмов адаптации*, оставаясь на том же уровне, либо недостоверно меняясь – в контрольной группе.

Отмечена убедительная положительная динамика основных аускультативных симптомов (у 86,7% пациентов), в контрольной группе – у 61,34%.

Зарегистрировано достоверное улучшение скоростных и объемных показателей функции внешнего дыхания, совпадающие с благоприятными субъективными ощущениями, чего не наблюдалось в контрольной группе (табл. 5).

Таблица 5

Изменение показателей функции внешнего дыхания (в %) у пациентов основной группы с использованием ТЭС и серотонина (n=84)

Показатели	До лечения	После лечения	% прироста	P
ЖЕЛ	68,7±3,5	85,1±4,2	16,4	<0,05
ОФВ ₁	54,2±4,2	76,5±3,4	22,3	<0,001
VEmax	53,6±4,4	83,4±3,1	29,8	<0,001

Заключение. Подтверждена целесообразность применения ТЭС, как способа активации опиоидергической системы с получением эффекта перехода к синтоксическим механизмам

адаптации и синергетическим улучшением результатов лечения.

Эндогенные медиаторы, полипептиды *цитокины* также принимают участие в формировании адаптационных реакций. Они делятся на провоспалительные и противовоспалительные, хотя участие их более сложное и циклически меняющееся. Так *интерлейкины (ИЛ)* 1,4, 6, 10 относятся к цитокинам, действующим в рамках активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, а ИЛ 2, 12 – в рамках активности парасимпатического отдела, обеспечивающего синтоксические программы адаптации. При этом цитокины, синтезирующиеся *T-хелперами (Th-1)* – ИЛ-2 и *гамма-интерферон* – угнетают созревание популяции хелперов *Th-2*, продуцирующих ИЛ 1, 4, 5, 6, 10, а баланс между созреванием *Th-1* и *Th-2* поддерживается балансом гормонов – кортизолом и дегидроэпиандростероном. Важным представляется участие в формировании адаптации таких медиаторов, как *серотонин, ГАМК, дофамин*, аминокислот (*глутаминовая кислота, глицин*), механизмы выработки которых и эффекты нейротрансмиссии – известны.

Аналогичные ситуации разворачиваются также и в свертывающей и противосвертывающей системе, в электролитном составе, в форменных элементах крови, в иммунной системе, в окислительных процессах. При активации программ адаптации задействуется соответствующий блок (синтоксический или катоксический), но их реципрокные отношения направлены на достижение глобальной цели всего организма. Процессы саморегуляции при этом могут быть, при помощи тех или иных внешних воздействий, активирующих необходимые программы адаптации, видоизменены и направлены на достижение предсказуемого результата [4].

В единой, сложной (*complexity*) саморегулирующейся системе – человеческом организме – компоненты регуляции адаптации разделяются не жестко. Они и внутрисистемно и межсистемно находятся в сложных, противоречивых отношениях [11,12].

Установлена роль *вентромедиального ядра (ВМЯ)* гипоталамуса как активатора КПА, проявляющихся, в частности, адренергической активностью, активацией иммуногенеза, депрессией противосвертывающей и антиоксидантной систем. Выявлена значимость естественных синтоксисов и кататоксисов, участвующих

в управлении процессами в функциональных системах организма [2].

Проведенная работа обуславливает целе-

сообразность включения ТЭС и электрофорез серотонина в комплексное лечение ХОБЛ.

TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION AND ELECTROPHORESIS OF SEROTONIN IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.N. BORISOVA*, V.G. KUPEEV**, A.R. TOKAREV*

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

** AirMed, Pavel Korchagin Str., 10, Moscow, 129626, Russia

Abstract. The work substantiates the feasibility of using transcranial electrostimulation for the activation of opioidergic system and stimulation of syntoxic adaptation mechanisms in order to synergistically improve the results of treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The importance of endogenous mediators, cytokines in the formation of adaptation mechanisms is shown. The degree of participation of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators (interleukins 1,4,6,10 as pro-inflammatory, and interleukins 2,12 as anti-inflammatory) is determined. The importance of such neurotransmitters as serotonin, GABA, dopamine is confirmed. The authors studied the results of examination and treatment of 126 people with chronic obstructive pulmonary diseases, divided into 2 groups - 84 (main) and 42 (comparison group). In both groups, basic therapy was conducted in accordance with standards. In the main group, a transcranial electrostimulation and electrophoresis of serotonin in addition to basic therapy were performed.

The state of coagulation and anticoagulation systems, oxidative and anti-oxidative systems, changes in the hormonal composition of the blood, and the function of external respiration were studied. During the activation of adaptation programs involved an appropriate unit (syntoxic or catatonic), but their reciprocal relationships aimed at achieving the global goal of the whole organism. The processes of self-regulation can be modified and directed to achieve a predictable result with the help of certain external influences that activate the necessary adaptation programs. The article shows the activation of the anticoagulant system, the antioxidant activity of the blood, as an indicator of the activity of syntoxic adaptation mechanisms. This work determines the feasibility of incorporating thermal and electrophoresis of serotonin in the comprehensive treatment of COPD.

Keywords: adaptation, transcranial electrical stimulation, serotonin, antioxidant and anticoagulant system, syntoxic adaptation programs.

Литература

1. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова А.К. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий. 2007. № 3. С. 28–31.

2. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чуксева Ю.В. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 56–60.

3. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова

References

1. Goryacheva AA, Morozov VN, Pal'ceva EM, KHadarcev AA, KHetagurova AK. Vozdejstvie ehkzogenogo serotonin na sistemnye reakcii zhivogo organizma [The effect of exogenous serotonin on the system reactions of a living organism]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2007;3:28-31. Russian.

2. Gusak YUK, Darmograj VN, Karaseva YUV, Morozov VN, Morozova VI, KHadarcev AA, KHapkina AV, CHukseeva YUV. Stimulirovaniya sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptacii pri dejstvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov [Stimulate syntoxics and katatonic adaptation programmes under the action of the hypothalamus of natural syntocinon and catacosinos]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2002;1:56-60. Russian.

3. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kida-

Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демускина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.

4. 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.

5. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В. Активация фитоэкистероидами синтоксических программ адаптации // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2003. Т. 2, № 2. С. 98–102.

6. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Хапкина А.В., Дармограй В.Н. Роль синтоксинов и кататокцинов в адаптивных реакциях организма // Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика». 2005. № 10. С. 75–76.

7. 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.

8. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.

9. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С.,

lov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kuppeev VG, Mel'nikov Akh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

4. Karaseva YUV, Gusak YUK, KHadarceva KA, Pan'shina MV. Antisvertvyvayushchie i antiokislitel'nye sistemy v mekhanizмах adaptacii u zhenshchin. V sbornike: PERSPEKTIVY VUZOVSKOJ NAUKI k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov) [Universiada and the antioxidant system in adaptation mechanisms in women. In the collection: PROSPECTS of UNIVERSITY SCIENCE to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (proceedings)]. Tula; 2016. Russian.

5. Morozov VN, KHadarcev AA, Darmograj VN, Karaseva YUV. Aktivaciya fitoehkdisteroidami sintoksicheskikh programm adaptacii [The activation of phytoecdysteroids syntaxchecker adaptation programs]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemakh. 2003;2(2):98-102. Russian.

6. Morozov VN, KHadarcev AA, Karaseva YUV, Morozov VN, KHapkina AV, Darmograj VN. Rol' sintoksinov i katatokchinov v adaptivnykh reakciyakh organizma [The role of syntocinon and catacosinos in adaptive reactions of the organism]. Nauchno-prakticheskij zhurnal «Klinicheskaya laboratornaya diagnostika». 2005;10:75-6. Russian.

7. Pan'shina MV, KHadarceva KA. Stress i ferti'lnost'. Vozmozhnosti korrekcii (literaturnyj obzor materialov tul'skoj nauchnoj shkoly) [Stress and fertility. Possibilities of correction (literary review of the materials of the Tula scientific school)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Mar 14];1[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-6.pdf>. DOI: 10.12737/25102.

8. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalestsentov vnebol'-nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkoin-tensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Jun 30];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025

9. Terekhov IV, KHadarcev AA, Nikiforov VS, Bon-

Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.

10. 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

11. 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.

12. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107

13. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Паньшина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

14. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патофизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

15. 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.

16. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

dar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCH-izlucheniem [Functional state of whole blood cells in community-acquired pneumonia and its correction by microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(4):737-41. Russian.

10. Tokarev AR, KHadarcev AA. Apparatno-programmnyj metod vyyavleniya professional'nogo stressa i vozmozhnost' ego korrekcii metodom transkranial'noj ehlektrostimulyacii (kratkoe soobshchenie) [Hardware-software method of professional stress detection and the possibility of its correction by transcranial electrical stimulation (short message)]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 15];4[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719

11. Filatova OE, KHadarceva KA, Filatova DYU, ZHivaeva NV. Biofizika slozhnykh sistem – complexity [Biophysics of complex systems-complexity]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2016;23(2):9-17. Russian.

12. KHadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

13. KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva YUV, KHromushin VA, Granatovich NN, Gusak YUK, CHukseeva YUV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologij v akusherstve: monografiya. Pod red. KHadarcevoj K.A. Tula: ООО «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

14. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, KHadarceva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress as a balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikhiiatrii i nejrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

15. KHadarcev AA, Morozov VN, KHrupachev AG, Karaseva YUV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis of development of pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

16. KHadarcev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v sporte [Medical and biological technologies in sport]. Moscow: Izd-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 617.5-073.173

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15979

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЕ ИНТРАОРГАННОЕ ТРАНСИЛЮМИНАЦИОННОЕ
МОНИТОРИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ**

З.М. СИГАЛ*, О.В. СУРНИНА**, А.М. СИГАЛ***, С.З. СИГАЛ*

*ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия,
ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, 426034, Россия

**БУЗ УР Республиканский клиничко-диагностический центр, ул. Ленина, 87 Б, г. Ижевск, 426009, Россия

***ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер,
Сибирский тракт, 29, г. Казань, 420029, Россия

Аннотация. В результате разработки принципиально новых методов и устройств, защищенных серией авторских свидетельств и патентов на изобретения, отражающих новое научно-медицинское перспективное направление гемомотородинамических исследований, нами предложены гастроинтестинальные мониторы «ГИМ-1» и «ГИМ-2» не имеющие аналогов. Они представляют собой комплекс измерительных регистрирующих и манипуляционных устройств, связанных между собой в единую следяще-эффекторную систему. Наличие устройства оперативного наблюдения позволяет производить контроль эффективности манипуляции «на игле» и регистрировать информацию для дальнейшего анализа динамики кровообращения дискредитированного участка. Авторами разработан способ оценки адекватности лечения больных миастенией, включающий исследование моторики пищевода. Разработка новой медицинской технологии интраорганного мониторинга касалась определения жизнеспособности органов, суставов, дифференциальной диагностики патологии, навигации пункционной биопсии, контроля эффективности лечения и сравнения эффективности различных способов. Клинические наблюдения проведены на 3923 больных. Объектами служили суставы, молочные железы, щитовидные железы и кожа. Методика исследования общая для всех объектов. Исследовали пульсовые и неппульсовые характеристики участков органа в норме и патологии с помощью трансиллюминационной пульсооптометрии по З.М. Сигалу и оригинального прибора

Ключевые слова: трансиллюминационная технология, пульсооптометрия, экспресс-диагностика.

В результате разработки принципиально новых методов и устройств, защищенных серией авторских свидетельств и патентов на изобретения, отражающих новое научно-медицинское перспективное направление гемомотородинамических исследований, нами предложены гастроинтестинальные мониторы «ГИМ-1» и «ГИМ-2» не имеющие аналогов. Эти гастроинтестинальные мониторы представляют собой комплекс измерительных регистрирующих и манипуляционных устройств, связанных между собой в единую следяще-эффекторную систему.

В состав монитора входят стабилизиро-

ванный блок питания, усилитель, преобразователь-дешифратор, блок памяти, таймер, блок оперативного контроля, входные цепи корректоров. При необходимости в состав устройства включается блок экстраноминальных значений (БЭНЗ) с программатором и временным индикатором отклонений. Основным функциональным узлом является интраорганный зонд с вмонтированным в него комплексом диагностических и лечебных элементов. Расположение трех фотодетекторов в последовательности с двумя изучаемыми элементами дает возможность подвергнуть анализу 4 смежных области органа, причем каждая отдельная об-

ласть исследования в виде сектора включает в себя одну или две части смежных областей. Это дает возможность синтеза на дисплее развернутой картины артериального кровоснабжения исследуемой области по топографическому признаку. Такая форма информации отражает взаимосвязь моторики и гемодинамики отдельных участков органа и позволяет осуществить динамическое наблюдение.

Установка системы датчиков производится в проекции наиболее уязвимого в ишемическом отношении участка органа. Причем, в этом случае локализацию дискредитированного участка устанавливают, перемещая систему в прозрачной трубке как вдоль всей оси, так и при вращении детекторов. Целью этих манипуляций служит поиск наименее кровоснабжаемого участка для мониторинга именно этого отдела всей зоны. Электрический сигнал от фотодетекторов, модулированный пульсовыми и неппульсовыми колебаниями, поступает по электрическим соединениям, располагающимся внутри зонда, на предварительный усилитель, выполненный на полупроводниках с высоким коэффициентом усиления и низким уровнем собственных шумов. Выход усилителя соединен с дешифратором-преобразователем, где усиленный сигнал трансформируется в адекватную для восприятия информацию, которая может быть записана в блоке памяти, либо воспроизведена в момент поступления через устройство оперативного наблюдения, в качестве которого использовали осциллограф Н313.

Наличие устройства оперативного наблюдения позволяет производить контроль эффективности той или иной лечебной манипуляции «на игле» и при необходимости регистрировать поступающую информацию для дальнейшего анализа динамики кровообращения дискредитированного участка. Устройство имеет сетевой стабилизированный блок питания 12 вольт, от которого запитаны все внешние потребители. Сдвоенный таймер позволяет регулировать дискретность мониторинга в широком диапазоне – от 2 мин. до нескольких суток. Интервалы между фрагментами контроля определяются врачом исходя из условий жизнеспособности конкретного объекта.

Зонд для мониторингового контроля представляет собой прозрачную полихлорвиниловую трубку с отверстиями для декомпрессии, в просвете которой с возможностью осевого перемещения и ротации лежит шток. На дисталь-

ной части его жестко закреплены три пары фотодетекторов и два излучателя в виде миниатюрных ламп накаливания. Зонд в дистальной части снабжен парой серебряных электродов для электростимуляции, гальванизации и лекарственного электрофореза, а также имеет устья капилляров. Пневматические, электрические и др. соединения выведены в проксимальное отверстие зонда и заканчиваются соответствующими элементами коммутации. Коррекция выявленных и зарегистрированных типичных гемодинамических и моторных осложнений может осуществляться как с участием врача, так и автоматически через коммутаторы устройства путем местного лекарственного воздействия, декомпрессии, электростимуляции, гальванизации, лекарственного электрофореза. Для этого монитор снабжен блоком экстраординарных значений БЭНЗ программируемым врачом индивидуально с учетом характера, локализации патологического процесса, состояние больного и др. параметров, имеющих индукцию отклонения и вид коррекции.

Таким образом, гастро-интестинальный монитор обеспечивает автоматизированную круглосуточную экспресс-диагностику и лечение в дискредитированном участке органа в режимах и с использованием физических и химических факторов. При неэффективности коррекции с помощью гастро-интестинального монитора возможна ранняя диагностика интраорганных катастроф, не имеющих на ранних и даже на поздних стадиях ишемии клинических проявлений. Для интраоперационного мониторинга в конструкции ГИМа предусмотрены соответствующие цепи, с помощью которых монитор адекватно и в соответствующем объеме работает совместно с оригинальными устройствами.

Использование гастро-интестинального монитора в раннем послеоперационном периоде является неотъемлемой лечебно-диагностической манипуляцией при различных хирургических вмешательствах, как органосохраняющих, так и при резекциях, реконструктивных и пластических операциях. С помощью этого оригинального прибора может быть обеспечен благоприятный исход, гладкое послеоперационное течение, ранняя диагностика критических ишемических и моторных нарушений с последующей коррекцией, а при невозможности консервативной коррекции – данные мониторинга могут оказаться решаю-

щами при установке показаний к активному хирургическому лечению – релапаротомии. Клиническая апробация хирургического мониторинга осуществлена более чем у 1000 больных с разнообразной патологией, при этом осложнения, связанных с использованием монитора, не зарегистрировано. Не было также летальных исходов в связи с ишемическими некрозами, перфорацией, несостоятельностью швов анастомозов у этих больных.

Как оказалось, ишемические нарушения связаны не только с сосудистой патологией или ятрогенными нарушениями при деваскуляризации органов. Различные патологические процессы, как очаговые, так и диффузные, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные и доброкачественные опухоли, воспалительные заболевания и др. на определенных стадиях развития сопровождаются локальными ишемическими и моторными нарушениями. Исследования патогенеза этой патологии, методов ее консервативного лечения являются бесперспективными и малоэффективными без мониторинга. Целые главы современной медицины, и в частности, хирургии, такие, как например, хирургический шов, кишечный шов не могут быть адекватно оценены без мониторинга, а, следовательно, не могут быть подвергнуты коррекции, критике, сравнительной оценке известные методы их наложения, способы профилактики их несостоятельности.

Мониторинг оказался чрезвычайно полезным при моделировании интраорганный ишемии, например, в создании хирургического доступа. В настоящее время ишемические критерии доступов не учитываются. Следствием этого является, например, полная несостоятельность ряда доступов, несмотря на отличные критерии Созон-Ярошевича, что приводит к нагноению послеоперационной раны, эвентрации, несостоятельности швов, воспалительным инфильтратам, послеоперационным грыжам и др. Благодаря послеоперационному мониторингу такие осложнения могут быть сокращены до минимума.

Нами разработан способ оценки адекватности лечения больных миастенией, включающий исследование моторики пищевода, отличающийся тем, что проводят регистрацию моторограмм пищевода с использованием гастроинтестинального монитора ГИМ-1, при этом в просвет пищевода вводят полый зонд с ли-

нейной разметкой, содержащий фотодатчик, положение которого устанавливают под контролем рентгеноскопа в шейном отделе, верхней и средней трети грудного отдела и в каждом указанном положении фотодатчика записывают прохождение глотка воды через 30 минут, до и после тимэктомии, на 1 и 5 сутки после операции, через 6 месяцев и 1 год после тимэктомии; мотограммы сравнивают и при улучшении моторики и уменьшении изменений после введения антихолинэстеразного препарата судят об адекватности проведенной операции [10].

Разработка новой медицинской технологии интраорганный мониторинга касалась определения жизнеспособности органов, суставов, дифференциальной диагностики патологии, навигации пункционной биопсии, контроля эффективности лечения и сравнения эффективности различных способов с целью точной диагностики и профилактики осложнений. Клинические наблюдения проведены на 3923 больных. Объектами исследования служили суставы, молочные железы, щитовидные железы, и кожа. Производилась диагностика наличия патологии и дифференциальная диагностика. По каждой патологии обращалось внимание на вопросы диагностики и контроля эффективности лечения. Методика исследования была общей для всех объектов. Исследовали пульсовые и неппульсовые характеристики участков органа в норме и патологии с помощью *трансиллюминационной пульсооптометрии* по З.М. Сигалу [1] и оригинального прибора (рис.). Всем пациентам на этапе постановки диагноза проводилось ультразвуковое исследование с использованием высокочастотного линейного датчика (от 5,0 до 13,0 МГц).



Рис. Прибор для трансиллюминационной пульсооптометрии

Трансиллюминационная пульсооптометрия основана на регистрации изменений пульсового и неппульсового уровня оптической плотности тканей. Используется прибор, позволяющий снимать и усиливать сигнал с фотодатчика органов – оптопары типа А1 и фотоприемника VD3, в котором есть инфракрасный фотодиод ФДК-155 или ФД 263 [2]. Диагностику проводили с задержкой дыхания с помощью приложения оптопары к поверхности молочных желез, щитовидной железы, суставов и кожи. Регистрировали сигнал на электрокардиограф ЭК1К-01 с усилением электрических сигналов 10 и 20 мм/мВ. На пульсооптограммах дифференцировали пульсовые волны, снятые с различных участков органа. При анализе пульсооптограмм подсчитывали амплитуду пульсовых осцилляций (АПО).

При ультразвуковой визуализации образований щитовидной железы проводили трансиллюминационный пульсооптометрический мониторинг образования с определением оптической плотности (табл. 1) и АПО (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика оптической плотности в кисте (1), злокачественном образовании (2) и аденоме (3) щитовидной железы

Объекты	$x \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1	47,5±4,9	2,1	32,61±2,8	3,8
2	16,64±2,8	8,75	8,64	<0,05
1	47,5±4,9	2,1	-10,2±3,0	1,0
3	42,1±2,5	7,1	5,27	>0,05
2	16,64±2,8	8,75	-5,0±6,5	-2,52
3	42,1±2,5	7,1	9,7	<0,05

Примечания: $x \pm dx$, $y \pm dy$ – среднее значение; S_x , S_y – стандартная ошибка; $d\Delta$ – стандартное отклонение разности; $S\Delta$ – стандартная ошибка разности средних величин статистики Стьюдент; t – критерий достоверности (доверительный коэффициент Стьюдента); p – уровень значимости (вероятность ошибки); $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – различия статистически не значимы; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – различия статистически значимы

Авторами предложены два неинвазивных способа дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы [6,8]. Задачей заявленных способов является повышение точности дифференциальной диагностики новообразований в паренхиме щитовидной железы за счет исследования пульсовой и неппульсовой оптической плотности. Способ дифференци-

альной диагностики новообразований в щитовидной железе включает определение оптической плотности и амплитуды пульсовых осцилляций и при специфических значениях этих показателей судят о доброкачественных и злокачественных новообразованиях в щитовидной железе. Данные способы дифференциальной диагностики новообразований в щитовидной железе является неинвазивным, малотравматичным, эффективным за счет исследования пульсовой и неппульсовой оптической плотности каждого новообразования. Бесспорным преимуществом является высокая доступность исследования, относительно КТ и МРТ, сцинтиграфии, а также меньшее количество противопоказаний.

Таблица 2

Сравнительная характеристика АПО (мм) в кисте (1), злокачественном образовании (2) и аденоме (3) щитовидной железы

Объекты	$x \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1	10,0±0,6	1,22	1,3±2,3	-2,1
2	44,72±1,8	5,45	5,15	< 0,05
1	10,0±0,6	1,22	-4,9±5,1	-2,6
3	39,5±4,8	6,1	10,2	< 0,05
2	44,72±1,8	5,45	-8,1±2,6	-1,32
3	39,5±4,8	6,1	5,0	> 0,05

Повысить точность проведения склерозирования кисты щитовидной железы для проведения лечения позволяет предложенный нами способ пункционной биопсии, включающий проведение пункции с помощью пункционной иглы под контролем ультразвукового исследования [11]. Заявленный авторами способ обладает высокой точностью проведения лечения за счет возможности просмотра прохождения иглы на экране ультразвукового сканера, отсутствия лучевой нагрузки, снижения возникновения осложнений, таких как кровотечения. Сочетание ультразвуковой визуализации и исследование показателей пульсовой и неппульсовой оптической плотности щитовидной железы способствует дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований с определением патотопографии, что имеет важное значение в экспресс-диагностике и при скрининге проведения профилактических осмотров, как индикатор патологических изменений мягких тканей в первую очередь для диагностики онкологических заболеваний.

Во время обследования молочной железы

всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование, а для уточнения природы образований – *трансиллюминационную пульсооптометрию* образований молочной железы с определением оптической плотности образований (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика оптической плотности в кисте (1), злокачественном образовании (2), фиброаденоме (3)

Патологические очаги	$x \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	t p	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$
1 2	0,05±0,03 0,5±0,12	0,01 0,03	-15,87 <0,05	-0,43±0,12 0,03
1 3	0,05±0,03 0,3±0,15	0,01 0,04	-6,81 <0,05	-0,31±0,13 0,03
2 3	0,5±0,12 0,3±0,15	0,03 0,04	4,42 <0,05	0,09±0,19 0,05

Достоверные значения были получены при кисте, злокачественном образовании и фиброаденоме, наибольшее – при злокачественном образовании, наименьшее – при кисте. При использовании *трансиллюминационной пульсооптометрии* были выявлены показатели пульсовой оптической плотности с определением АПО новообразований молочной железы (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика АПО (мм) в кисте (1), злокачественном образовании (2) и фиброаденоме (3)

Патологические очаги	$x \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	t p	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$
1 2	8,0±0,5 12,66±1,91	1,17 5,74	-1,85 >0,05	1,28±2,32 6,15
1 3	8,0±0,5 17,33±3,38	1,17 5,85	-2,3 <0,05	-5,7±4,95 9,89
2 3	12,66±1,91 17,33±3,38	5,74 5,85	-1,27 >0,05	-7,66±2,40 4,16

Достоверные значения были получены при кисте и фиброаденоме, наибольшее – при фиброаденоме, наименьшее – при кисте. На основании полученных данных был предложен способ дифференциальной диагностики образований молочной железы, включающий инструментальное исследование объемных образований молочной железы с оценкой показателей кровотока, отличающийся тем, что в качестве инструментального исследования проводят пульсомотографию с оптометрией, определяя амплитуду пульсовых осцилляций и оптическую плотность, при значении амплитуды

пульсовых осцилляций от 3,6 до 8,0 мм и оптической плотности меньше 0,05 судят о кисте, назначении амплитуды пульсовых осцилляций больше 17,33 мм и оптической плотности больше 0,5 – о фиброаденоме, а о злокачественном новообразовании судят при значении оптической плотности от 0,18 до 0,45 [7]. Методы, предложенные авторами в данной работе, являются неинвазивными, атравматичными, и поэтому они выигрывают по сравнению с инвазивными, например тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией.

Для окончательного решения вопроса об объеме оперативного вмешательства проводили тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с помощью ультразвукового исследования. Повысить точность забора материала из новообразования для проведения более достоверной диагностики позволяет предложенный нами способ пункционной биопсии поверхностных новообразований, включающий проведение пункции с помощью пункционной иглы под контролем ультразвукового исследования с определением месторасположения объемного образования [11]. Для этого выводят на ультразвуковом экране определенное расстояние между различными структурами органа и иглой.

Для экспресс-диагностики *ревматоидного артрита* (РА), *остеоартроза* (ОА) и гемартроза в данном исследовании проводилась эхография и *трансиллюминационная пульсооптометрия* супрапателлярной сумки и сумки латерального заворота коленного сустава. В проекции нахождения жидкости по данным УЗИ накладывался оптопара пульсооптометра на кожные покровы параартикулярных областей для получения значений пульсовой и неппульсовой оптической плотности параартикулярных тканей коленного сустава. На основании сравнительной характеристики оптической плотности и амплитуды пульсовых осцилляций в супрапателлярной сумке при РА, ОА и в норме (табл. 5, 6), авторами был предложен способ диагностики ревматоидного артрита «Способ диагностики ревматоидного артрита коленного сустава» [4].

Данный способ диагностики РА коленного сустава проводится путем ультразвуковой эхолокации анатомических структур. Он включает определение количества синовиальной жидкости и отличается тем, что дополнительно измеряются величина оптической плотности тканей коленного сустава и амплитуда пульсовых

осцилляций в супрапателлярной сумке. При количестве синовиальной жидкости 55,81 мл и выше, оптической плотности 0,56 и ниже, амплитуде пульсовых осцилляций 13,45 мм и выше диагностируют РА [4].

Таблица 5

Сравнительная характеристика оптической плотности в супрапателлярной сумке в норме (1), при РА (2) и ОА (3)

	$X \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1	1,51±0,5	0,41	0,94±1,80	2,27
2	0,56±0,20	0,05	0,42	< 0,05
1	1,51±0,5	0,41	-0,13±1,79	-0,30
3	1,63±0,39	0,09	0,42	> 0,05
2	0,56±0,20	0,05	-1,07±0,37	-10,29
3	1,63±0,39	0,09	0,09	< 0,05

Таблица 6

Сравнительная характеристика АПО (мм) в супрапателлярной сумке в норме (1), при РА (2) и ОА (3)

	$X \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1	0,85±0,69	0,16	-12,61±3,59	-14,51
2	13,45±3,62	0,85	0,85	< 0,05
1	0,85±0,69	0,16	-58,82±18,67	-67,70
3	7,67±1,62	0,8	4,40	< 0,05
2	13,45±3,62	0,85	-46,22±19,79	-38,29
3	7,67±1,62	0,8	4,66	< 0,05

Таблица 7

Сравнительная характеристика оптической плотности в супрапателлярной сумке в норме (1), при РА (2) и гемартрозе (3)

	$X \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1	1,55±0,11	0,03	1,25±1,80	11,6
2	0,43±0,09	0,02	0,58	< 0,05
1	1,55±0,11	0,03	1,07±1,6	11,5
3	0,71±0,17	0,06	0,42	< 0,05

На основании сравнительной характеристики оптической плотности и амплитуды пульсовых осцилляций в супрапателлярной сумке при РА, гемартрозе и в норме (табл. 7,8), авторами был предложен способ диагностики гемартроза.

При ультразвуковом исследовании, включающем определение количества жидкости, измерение толщины синовиальных оболочек, величины оптической плотности ткани коленного сустава и амплитуду пульсовых осцилляций методом пульсооптометрии по З.М. Сигалу, диагностируют гемартроз [5].

Таблица 8

Сравнительная характеристика амплитуда пульсовых осцилляций в норме (1), при РА (2) и ОА (3)

	$X \pm dx$ $y \pm dy$	S_x S_y	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1	0,51±0,19	0,04	-0,01±0,66	2,04
2	22,50±6,5	1,49	12,04	< 0,05
1	0,51±0,5	0,04	0,36±0,76	6,6
3	0,62±0,21	0,19	0,36	< 0,05
2	22,50±6,5	1,49	23,69±29,9	20,3
3	0,62±0,58	0,19	11,69	< 0,05

Для оценки эффективности лечения РА авторами предложен «Способ контроля эффективности лечения ревматоидного артрита» [9]. Способ прогнозирования эффективности лечения РА, включающий топический мониторинг параартикулярных областей, отличающийся тем, что эффективность лечения определяют в сумке латерального заворота коленного сустава по изменению оптической плотности тканей коленного сустава и амплитуды пульсовых осцилляций с навигацией УЗИ после медикаментозного лечения и лечебной физкультуры с интервалом 10 дней.

Для определения эффекта косметических средств на коже лица также использовался метод *трансиллюминационной пульсооптометрии*, которая заключается в том что, проводят пульсографию и при изменении амплитуды пульсовых осцилляций и оптической плотности в этих проекциях до и после косметологической процедуры – судят об эффективности косметологических процедур на коже лица [3].

Несомненным преимуществом заявленного способа является повышение точности оценки эффективности косметологических процедур за счет указания конкретных показателей амплитуды пульсовых осцилляций в описанных проекциях. Кроме того, при выборе проекций уточнены их топографические участки. Другим преимуществом способа является его неинвазивность и атравматичность. Достоинством заявленного способа является также то, что он не требует специальных лабораторных условий и дорогостоящего оборудования. Еще одним достоинством является возможность оценки результатов непосредственно на живых объектах. Бесспорным преимуществом является доступность исследования, а также отсутствие противопоказаний.

Заключение. Между врачом и больным должна находиться техника, но она не должна отгораживать их друг от друга. Хирург, вооруженный лишь скальпелем, опасен для больного. Хирург, вооруженный техникой, опасен для его болезни.

Устройство и методы нашей медицинской технологии уже вторгаются в неотложную и плановую хирургию. Предложенные нами рекомендации являются, может быть, несколько преждевременными, т.к. соответствующее технологическое оснащение является штучным. Сейчас самое время ускорить и внедрить рациональные новшества, и в этом отношении надо начинать со здравоохранения, а не кончать им. Довести прибор «до ума» нельзя, если не довести до ума бюрократу в белом халате.

Три периода болезни – дооперационный, операция и послеоперационный, также как и три периода жизни – детство, зрелость и ста-

рость – неотделимы друг от друга, потому что связаны с одним человеком, одной болезнью.

Удивляет врачебное преклонение перед дорогостоящей иностранной аппаратурой. В ряде случаев оно действительно обосновано, в других – совершенно не оправдано. Описанные в статье устройства не произведены пока ни в России, ни за рубежом. А стоит это оборудование копейки по сравнению с расходами на любую, в том числе малоинформативные, иностранные приборы. Привычка говорить о плохом качестве всего отечественного обходится дорого не только больным, но и государству.

После соответствующей объективной научно-практической фильтрации предложенных нами материалов, ряд из них найдет свое место в хирургии настоящего и будущего. Гибкая, новая хирургическая технология, представленная на суд читателя, в состоянии гарантировать жизнеспособность больного.

GASTROINTESTINAL INTRORGANIC TRANS-ILLUMINATION MONITORING IN THE TREATMENT AND DIAGNOSTIC SURGICAL TACTICS

Z.M. SIGAL*, O.V. SURNINA**, A.M. SIGAL***, S.Z. SIGAL*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”,
Kommunarov Str., 281, Izhevsk, 426034, Russia

**Budgetary Institution of Health “Republican Clinical Diagnostic Center”,
Lenin Str.t, 87 b, Izhevsk, 426009, Russia

***Autonomous Public Health Care Institution “Republican Clinical Oncology Centre”,
Siberian tract, 29, Kazan, 420029, Russia

Abstract. As a result of the development of fundamentally new methods and devices protected by a series of authors' certificates and patents for inventions reflecting the new scientific and medical perspective direction of hemodynamic studies, the authors proposed gastrointestinal monitors "GIM-1" and "GIM-2" that have no analogues. They present a complex of measuring recording and manipulating devices connected to each other in a single tracking-effector system. The presence of an operating supervision device allows to monitor the effectiveness of manipulation "on the needle" and record information for further analysis of the dynamics of the circulation of the discredited area. The authors developed a method for assessing the adequacy of treatment for myasthenia patients, including a study of esophageal motility. The development of a new medical technology of intraorganic monitoring was concerned with determining the viability of organs, joints, differential diagnosis of pathology, navigation of a puncture biopsy, monitoring the effectiveness of treatment, and comparing the effectiveness of various methods. Clinical observations were made on 3923 patients. Objects included joints, mammary glands, thyroid glands and skin. The research method is common for all objects. The pulsed and non-pulse characteristics of the parts of the organ in norm and pathology were studied using trans-illuminating pulso-optometry according to Z.M. Sigal and the original instrument.

Keywords: trans-illumination technology, pulso-optometry, express diagnostics.

Литература

1. Сигал З.М. Метод изучения жизнеспособности и моторики полых органов без оперативного вмешательства // Патология физиология и экспериментальная терапия. 1984. №5. С. 82–84.

References

1. Sigal ZM. Metod izucheniya zhiznesposobnosti i motoriki polykh organov bez operativnogo vmeshatel'stva [Method of studying the viability and motility of hollow organs without surgery]. Patofiziologiya i ehksperimental'naya terapiya. 1984;5:82-4. Russian.

2. Сигал З.М., Сурнина О.В. Прибор для определения жизнеспособности тканей и оптический мониторинг. Труды Международной конференции // Измерительные и информационные технологии в охране здоровья. Санкт-Петербург, 2007. С. 132–135.
2. Sigal ZM, Surnina OV. Pribor dlya opredeleniya zhiznesposobnosti tkanej i opticheskij monitoring. Trudy Mezhdunarodnoj konferencii. Izmeritel'nye i informacionnye tekhnologii v okhrane zdorov'ya [A device for determining the viability of tissue and optical monitoring. Proceedings of the international conference. Measurement and information technologies in health]. Sankt-Peterburg; 2007. Russian.
3. Сигал З.М., Сурнина О.В. Сигалография для оценки косметологических процедур для кожи лица: заявка на изобретение № 2017140756 от 22.11.17
3. Sigal ZM, Surnina OV, Inventors; Sigalografiya dlya ocenki kosmetologicheskikh procedur dlya kozhi lica [Sialography for the assessment of cosmetic procedures for the face]. Russian Federation patent RU № 2017140756 от 22.11.17. Russian.
4. Сигал З.М., Сурнина О.В., Сигал С.З. Способ диагностики ревматоидного артрита коленного сустава // Патент России № 2017102836.2017.
4. Sigal ZM, Surnina OV, Sigal SZ; inventors. Sposob diagnostiki revmatoidnogo artrita kolennogo sustava [A method for diagnosing rheumatoid arthritis of the knee joint]. Russian Federation patent RU № 2017102836, 2017. Russian.
5. Сигал З.М., Сурнина О.В. Способ диагностики гемартроза коленного сустава: заявка на изобретение № 2017131793 от 27.09.2017.
5. Sigal ZM, Surnina OV. Sposob diagnostiki gemartroza kolennogo sustavap [A method of diagnosis of hemarthrosis of the knee joint]. Russian Federation patent RU № 2017131793; 2017. Russian.
6. Сигал З.М., Сурнина О.В. Способ дифференциальной диагностики аденомы щитовидной железы и кисты без солидного компонента: заявка на изобретение № 2017135886 от 17.10.2017.
6. Sigal ZM, Surnina OV; inventors. Sposob differencial'noj diagnostiki adenomy shchitovidnoj zhelezy i kisty bez solidnogo komponenta [Method of differential diagnosis of thyroid adenoma and cyst without solid component]. Russian Federation patent RU № 2017135886; 2017. Russian.
7. Сигал З.М., Сурнина О.В., Сигал С.З. Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы: заявка на изобретение № 2017103247 от 04.05.2017.
7. Sigal ZM, Surnina OV, Sigal SZ. Sposob differencial'noj diagnostiki obrazovaniy molochnoj zhelezy [Method of differential diagnosis of breast tumors]. Russian Federation patent RU № 2017103247; 2017. Russian.
8. Сигал З.М., Сурнина О.В. Способ дифференциальной диагностики новообразований в щитовидной железе: заявка на изобретение № 2017118300 от 13.07.2017.
8. Sigal ZM, Surnina OV. Sposob differencial'noj diagnostiki novoobrazovaniy v shchitovidnoj zheleze [Method of differential diagnosis of tumors in the thyroid gland]. Russian Federation patent RU № 2017118300; 2017. Russian.
9. Сигал З.М., Сурина О.В. Способ контроля эффективности лечения ревматоидного артрита: заявка на изобретение №2017121780 от 24.08.2017.
9. Sigal ZM, Surina OV. Sposob kontrolya ehffektivnosti lecheniya revmatoidnogo artrita [Method for monitoring the effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis]. Russian Federation patent RU №2017121780; 2017. Russian.
10. Сигал З.М. Способ оценки адекватности лечения больных миастенией: патент № 2425619 от 10.09.2011.
10. Sigal ZM. Sposob ocenki adekvatnosti lecheniya bol'nykh miasteniej [Method for assessing the adequacy of treatment of patients with myasthenia gravis]. Russian Federation patent RU № 2425619; 2011. Russian.
11. Сигал З.М., Сурнина О.В. Способ пункционной биопсии поверхностных новообразований: заявка на изобретение № 2017118299 от 14.06.2017.
11. Sigal ZM, Surnina OV. Sposob punkcion-noj biopsii poverkhnostnykh novoobrazovaniy [Method of puncture biopsy of superficial neoplasms]. Russian Federation patent RU № 2017118299; 2017. Russian.

АЛГОРИТМ ЛОКАЛИЗАЦИИ КАТЕТЕРА НА ДАННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ПОИСКА МАКСИМАЛЬНО УСТОЙЧИВЫХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ОБЛАСТЕЙ И АНАЛИЗА ФОРМЫ

В.В. ДАНИЛОВ, И.П. СКИРНЕВСКИЙ, О.М. ГЕРГЕТ

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
пр-т Ленина, д. 30, г. Томск, 634050, Россия*

Аннотация. *Цель исследования* – создание механизма автоматической локализации, трекинга и визуализации медицинского инструмента, в частности катетера, при проведении эндоваскулярных вмешательств на работающем сердце под контролем эхокардиографии.

Материалы и методы исследования. В качестве входных данных исследования использовалась трехмерная эпикардальная эхокардиография, полученная с помощью эхокардиографа *Philips iE33* с датчиком *X7-2t*. Областью исследования являлось функционирующее свиное сердце с введённым в левый желудочек катетером. Все вычисления проводились в программном продукте *MATLAB 2017a*. Входные данные эхокардиографии обрабатывались, как совокупность двумерных изображений в независимой манере. В качестве основного блока алгоритма трекинга объекта на двумерных данных были использованы детектор поиска максимально устойчивых экстремальных регионов и фильтрация на основе анализа формы.

Результаты и их обсуждение. В рамках исследования был разработан подход, позволяющий в автоматизированном режиме определить регион катетера на проекциях трехмерной эхокардиографии. В качестве входных данных может быть использован двумерный сигнал. При типовых входных данных алгоритм требует первоначальной настройки параметров *MSE* детектора и задания границ эксцентриситета для области катетера. Узким местом является фильтрация ложных регионов на основе эксцентриситета, так как требует предварительных экспериментов. Однако, при корректно заданных параметрах, алгоритм обрабатывает один кадр примерно за 8 мс, что позволяет использовать его в режиме реального времени при использовании двумерной визуализации. Точность детектирования катетера на выборке из 1666 двумерных изображений составила 93%. На выходе алгоритм формирует бинарную маску, описывающую регион катетера. В свою очередь, ошибка диаметра сечения катетера составляет 5.3%. В рамках данного исследования катетер располагался под углом 12 градусов относительно оси *OZ* трехмерного эхо-окна.

Заключение. Предложенный гибридный подход, основанный на комбинации алгоритмов, позволяет с достаточно высокой точностью локализовать и в последующем отслеживать медицинский инструмент на данных эхокардиографии. Важной чертой данного подхода является его масштабируемость и применение на данных других медицинских модальностей.

Ключевые слова: эхокардиография, УЗИ, сердце, стабильные экстремальные регионы, анализ формы, эксцентриситет, 3D реконструкция.

Введение. Ежегодное усложнение медицинских устройств с целью увеличения точности диагностики заболеваний сердца обусловлено не только развитием медицинской техники, но и количеством людей, продолжающих страдать от *сердечно сосудистых заболеваний* (ССЗ). Согласно [1] более 25 миллионов людей по всему миру имеют кардиологические осложнения различной степени тяжести. При лечении ССЗ очевидными преимуществами обладают средства не инвазивной диагностики и малоинвазивной хирургии. В работе [2] авторы проводят исследования тех областей сердечно-

сосудистой хирургии, в которых минимально инвазивные вмешательства конкурируют с классическими операциями на открытом сердце, отмечая, что вмешательства без вскрытия грудной клетки становятся все более популярными, безопасными и эффективными. Несмотря на улучшение и в тоже время усложнение медицинских инструментов для выполнения операций на «закрытом» сердце, спектр доступных манипуляций внутри работающего сердца все еще остается не полным и не покрывающим все сердечные сердечно-сосудистые заболевания и отклонения. Первой

причиной тому являются технологические ограничения, связанные с разработкой катетеров и других устройств для проведения минимально инвазивных интервенций. Вторая причина – средства визуализации. Когда речь идет о сложных манипуляциях хирургу необходимо получить достаточно точное представление о положении инструмента относительно анатомических структур органа. На данный момент такие техники, как ангиография и эхокардиография являются наиболее популярными для визуализации катетеров и других инструментов при проведении минимально инвазивных вмешательств. Однако, ангиография не дает полного пространственного представления о положении катетера и практически не визуализирует мягкие ткани за рядом исключений с применением контрастного вещества. В работе [3] авторы освещают метод динамической визуализации корня аорты за счет средств эхокардиографии и указывают на еще один недостаток ангиографии – контрастное вещество, которое оказывает влияние на сердце. Эхокардиография классически используется при таких распространенных минимально инвазивных вмешательствах, как лечение регургитации митрального клапана и абляции анатомических структур сердца [4-6]. Однако, выходные данные эхокардиографии сильно зашумлены и имеют низкое качество. Часто, катетер визуализируется недостаточно хорошо для того, чтобы определить точное положение инструмента внутри камер сердца. Таким образом, задача динамической визуализации инструмента при проведении минимально инвазивных операций все еще остается актуальной.

В работе рассматривается один из вариантов решения проблемы автоматического детектирования и двумерной визуализации катетера на основании данных эхокардиографии. На данной стадии исследования обрабатываются двумерные данные. Следует отметить, что в архитектуре системы закладывается возможность перехода на трехмерный формат. Более того, входными данными является трехмерная эхокардиография, которая обрабатывается, как набор двумерных изображений (слайсов).

Полученные в работе данные в перспективе позволят получить расстояния между тканями сердца и дистальным концом катетера в физических величинах. Полученные результаты могут быть использованы при создании комплекса динамической визуализации кате-

тера и других инструментов, используемых при проведении минимально инвазивных операций. В частности, данный параметр может выступать, как обратная связь для системы доставки медицинского инструмента, а также для робот-ассистированных систем при проведении минимально инвазивных интервенций.

Для решения сформулированных задач предлагается использование программного модуля обработки данных эхокардиографии, встраиваемого между аппаратной частью (аппаратом УЗИ) и программным обеспечением для визуализации. Функции модуля можно разделить на три ключевых блока:

1. Блок получения данных:

а. Сбор данных;

б. Чтение данных;

2. Блок обработки данных:

а. Сегментация области вмешательства;

б. Сегментация катетера;

3. Блок нанесения разметки:

а. Получение маски катетера;

б. Наложение маски на выходное изображение.

Данная статья посвящена сегментации катетера на основании метода поиска *максимально стабильных экстремальных регионов* (от англ. *maximally stable extremal regions*). Далее в тексте статьи будет использоваться аббревиатура *MSEER* для простоты изложения.

Материалы и методы исследования. Исходными данными является эхокардиальная трёхмерная эхокардиография. В качестве исследуемой области были использованы три *in-vivo* свиных сердца с введённым катетером. Выбор был сделан в пользу свиных сердец, так как расположение отелов сердца и их форма не играла критической роли для решения задачи детектирования катетера. Для получения набора слайсов были использованы: эхокардиограф *Philips iE33*, датчик *X7-2t* и программное обеспечение *PMS5.1 Philips Healthcare Ultrasound software*. В процессе сбора информации было получено 9 наборов данных, каждый из которых состоит из 15-17 таймфреймов. В свою очередь один 3D таймфрейм содержит по 208 слайсов.

Данные были получены в Бостонском детском госпитале, где экспериментальные протоколы для тестирования оборудования и медицинских препаратов на животных были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных (*Institutional Animal Care and Use Committee*). Все животные получали и получают

гуманный уход в соответствии с Руководством 1996 года по уходу и использованию лабораторных животных [7]. Данные были обработаны на стационарном компьютере со следующими параметрами: *Intel Core i7-4790K 4.0GHz CPU, NVIDIA GeForce 960 GT и 16 GB RAM*. Все алгоритмы были реализованы и протестированы на программном обеспечении *MATLAB 2017a*. Для расчета и оценки статистических характеристик использовался программный продукт *IBM SPSS Statistics 23*.

Методы обработки и визуализации. Общая структура алгоритма приведена на рис. 1, где ключевые фазы выделены различными цветами. Этапы 1-3 являются подготовительными. Основная часть исследования реализована на 4-ом и 5-ом этапах.

1	Чтение данных
2	Бинаризация
3	Морфологические преобразования
4	Извлечение и оценка MSER особенностей
5	Детектирование на основе эксцентриситета

Рис. 1. Основные этапы алгоритма

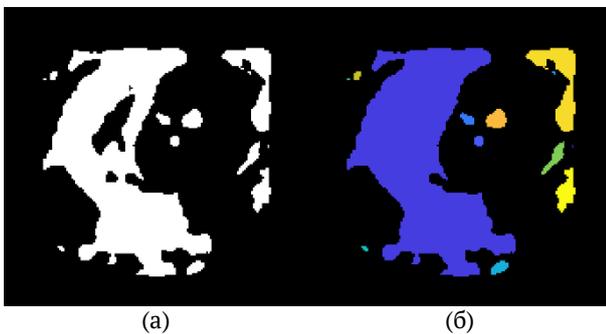


Рис. 2. Бинаризованное изображение (а) и *flood-fill* сегментация (б)

Первый этап заключается в чтении и преобразовании данных к нужному формату. Последующий шаг относится к автоматической бинаризации изображения с помощью алгоритма *Kittler-Illingworth*, определяющего оптимальный порог бинаризации. После этапа бинаризации были выполнены морфологические операции, которые закрывали «дыры» внутри регионов и выравнивали контуры. Финальный этап извлечения максимально стабильных экстремальных регионов и отсекация ложных регионов по эксцентриситету позволял получить выходные маски для регионов катетера.

Предварительная обработка данных.

Первым шагом этапа предварительной обработки является бинаризация входного изображения. Как отмечалось выше бинаризация выполнялась методом поиска порога *Kittler-Illingworth*, представленным в работе [8]. Данный подход основан на автоматическом поиске минимальной ошибки. Результат бинаризации представлен на рис. 2а.

После бинаризации на изображении наблюдается классическая картина, при которой регионы имеют внутренние полости, а границы регионов искажены. Для решения описанных проблем были применены морфологические методы: эрозия, дилатация и *flood-fill* сегментация. Результат применения морфологических преобразований представлен на рис. 2б. После всех вычислений каждому из регионов присваивается номер и формируется набор соответствующих характеристик, в том числе значение эксцентриситета, которые будут использованы на последующих этапах алгоритма.

Эксцентриситет. Изначально понятие орбитального эксцентриситета вводилось для астрономических объектов, и эта метрика являлась признаком, характеризующим величину, на которую орбита объекта вокруг другого тела отклоняется от круга. Несмотря на то, что эксцентриситет классически используется при расчете траектории движения планет, метрика неплохо зарекомендовала себе и в области обработки изображений, как одна из характеристик объекта эллиптической формы. Для представленного исследования, данная характеристика является одной из ключевых, так как катетер на двумерных проекциях эхокардиографии представляет из себя либо эллипс, либо круг (рис. 3). Причем, в зависимости от выбранной оси, форма катетера может изменяться от почти идеального круга, до вытянутого эллипса. Математически эксцентриситет рассчитывается следующим образом:

$$e = \sqrt{1 - \frac{b^2}{a^2}}, \quad (1)$$

где *a* и *b* – длины малой и большой полуоси соответственно. Исходя из выражения 1, эксцентриситет варьируется от 0 до 1, и равен 0 для идеального круга.

Таким образом, зная диапазон изменения величины эксцентриситета для выборки, можно значительно сократить число ложных регионов.

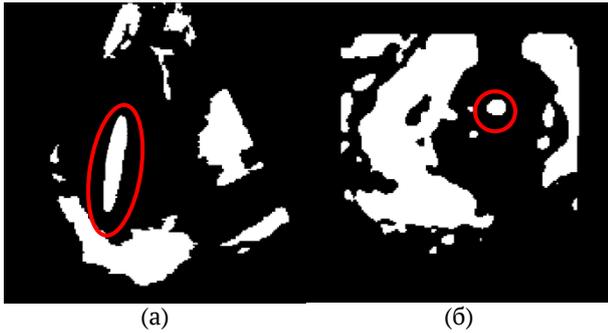


Рис. 3. Варианты различных форм катетера по длинной оси (а) и короткой оси (б)

MSER детектор. Детектор максимально устойчивых экстремальных областей (MSER детектор) – это детектор характеристик региона, основанный на методе поиска BLOB (Binary Large Object) объектов [9]. Основная идея метода понятна из названия и состоит в поиске ковариантных или «стабильных» регионов. К ключевым особенностям MSER алгоритма можно отнести:

1. Инвариантность при аффинных преобразованиях [10];
2. Ковариация к смежному непрерывному преобразованию [9,11].
3. Устойчивость к масштабированию [12];
4. Сложность алгоритма не превышает $O(n)$, где n – число пикселей изображения [11].

Для решения задач подобного рода существуют и другие детекторы, одним из самых популярных является SIFT (Scale-Invariant Feature Transform) [13-15]. Однако, в данной работе использование MSER подхода является достаточным для получения приемлемых результатов, что было выявлено эмпирически. В ходе исследования мы использовали следующие параметры для MSER детектора: максимальный диапазон изменения площади варьируется от 0.15 до 0.25, порог варьируется от 1 до 4%.

Удаление ложных регионов. В рамках одного таймфрейма на проекциях по короткой оси (плоскость XY, при условии, что сигнал распространяется вдоль оси OZ) были оценены параметры площади и эксцентриситета. Рис. 4 отражает границы распределения для этих параметров. Исходя из данных выборки (208 слайсов) средняя площадь региона катетера составляет 102 ± 28 пикселей, а среднее значение эксцентриситета 0.62 ± 0.14 , что свидетельствует о том, что на аксиальных проекциях (плоскость XY проекциях) форма катетера

близка к эллиптической и слабо изменяется на протяжении всего таймфрейма.

Ключевым шагом алгоритма, после получения стабильных регионов, является отсеечение ложных областей, не являющихся регионами катетера на основании полученных характеристик. Пороговая фильтрация по значению эксцентриситета области позволяет реализовать данную задачу. Стоит отметить, что на ранних стадиях исследования дополнительной характеристикой региона служила площадь. Однако, как показано на рис. 4 данная характеристика имеет значительное число выбросов и широкий размах для регионов катетера, что в ряде случаев может привести к ошибочным результатам.

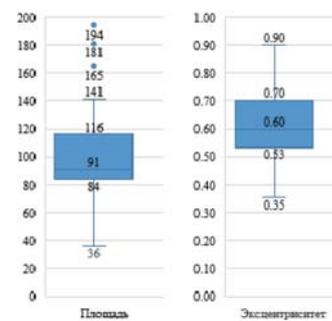


Рис. 4. Оценка параметров площади и эксцентриситета для региона катетера

Таким образом, детектирование с помощью эксцентриситета достаточно точно выделяет регион интереса. В данном случае ошибка второго рода при детектировании катетера с помощью эксцентриситета составила примерно 6%.

Результаты и их обсуждение. После этапа предварительной обработки данных, всё изображение было разбито на серию не связанных между собой регионов. В зависимости от конкретного слайса, в среднем было получено от 9 до 14 бинарных масок, одна из которых и являлась регионом катетера. На рис. 5 приведен пример детектирования 13 регионов с присвоением порядковых номеров. Забегая вперед отметим, что искомый регион в данном случае является регион под номером 7, он выделен кругом. Данный графический элемент добавлен для наглядности и не формируется автоматически.

После применения MSER детектора с параметрами, приведенными в выше, была получена выборка из потенциальных регионов катетера. Очевидно, что значения параметров MSER детектора играют ключевую роль в определении региона катетера, как устойчивого региона. В

нашем случае для выбора оптимальных параметров использована выборка из 986 регионов катетера, где средняя интенсивность равна 109, а стандартное отклонение по интенсивности равно 30. Таким образом, подбор параметров *MSER* детектора не является универсальным для любых выборок и зависит от конкретной задачи и характеристик области интереса.



Рис. 5. Регионы слайса с присвоенным порядковым номером

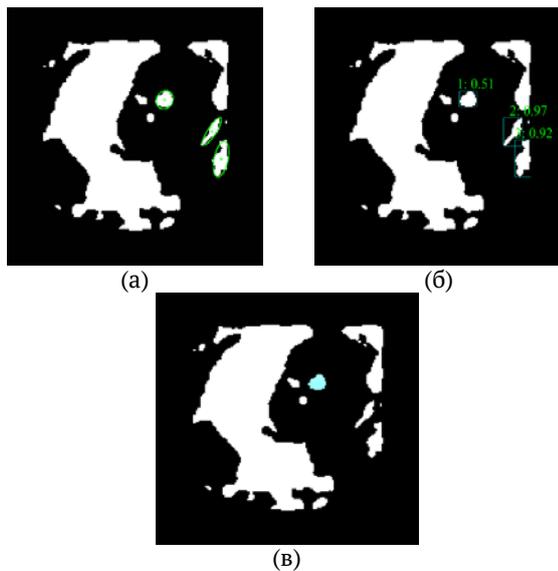


Рис. 6. Регионы после применения *MSER* детектора вписанные в эллипс (а), рассчитанный эксцентриситет для отсортированных регионов (б), искомый регион катетера (в)

Для приведенного выше примера с 13 регионами, использование алгоритма *MSER* позволило сократить выборку до 3 областей (рис. 6а). Схожее сокращение наблюдается на всей выборке. В среднем, после применения детектора количество ложных регионов сокращается на 70%. При этом незначительная часть регионов удаляется при помощи корректировки по площади, которая отсекает регионы с

площадью, превышающей среднее значение по выборке в три и более раза. На рис. 5 данными регионами являются регионы 2 и 9.

Фильтрация регионов по эксцентриситету. Несмотря на то, что *MSER* алгоритм позволяет в значительной степени сократить выборку, однако в большинстве случаев она содержит более, чем один регион. Для поиска региона катетера была проведена фильтрация по значению эксцентриситета. Эмпирически выявлены границы эксцентриситета для имеющейся выборки, которые лежат в интервале от 0.35 до 0.90. На рис. 6б приведен пример маркировки эксцентриситета для найденных регионов. Очевидно, что регионы 2 и 3 не попадают в приведенный выше диапазон и являются ложными. На рисунке 6в цветом выделена область, соответствующая региону катетера на проекции трехмерной эхокардиографии на плоскость *XU*.

Оценка точности. Результаты использования предлагаемого подхода для поиска региона катетера приведены в табл. Как видно из первой части таблицы, в процессе вычислений была также определена площадь катетера, на основе метода замены маски региона на эллипс с эквивалентным значением момента второго порядка. Данное решение было принято из-за искажений, которые возникают при проецировании катетера, расположенного под углом к плоскости *XU*.

Для оценки точности алгоритма определения диаметра катетера результаты, полученные в исследовании, сравнивались с эталонным физическим размером катетера. Катетер, используемый при выполнении медицинских процедур, показан на рис. 7. Его диаметр составляет 7 *Fr* или 2.333 мм.

Среднее значение толщины катетера, вычисленное с помощью алгоритма, составляет 2.46 мм, что соответствует итоговой ошибке примерно равной 5.5%. Подобная ошибка не является критичной и не вносит искажений на выходных данных.

В качестве статистических методов были использованы метод Колмогорова-Смирнова (оценка нормальности распределения) и *U*-критерий Манна-Уитни. Согласно критерия Колмогорова-Смирнова выборка, состоящая из 52 элементов (измеренных диаметров), оказалась не нормальной. В связи с последним, применение параметрических методов невозможно. Результат непараметрического теста (критерий Манна-Уитни) при 1% уровне значимо-

сти оказался следующим: $h=0$ и $p=0.0113$. Данный результат говорит о том, что нулевая гипотеза об отсутствии различий между выборками (выборка с контрольный диаметром и измеренным) принимается.

Таблица

Результаты алгоритма поиска области интереса на основе MSER детектора

	Оценка диаметра катетера		Измеренное значение
	Эталонное значение		
Среднее значение, мм	2.333		2.462
СКО, мм	0.00		0.31
Ошибка, %	0.00		5.56
Оценка ошибки обнаружения области катетера			
	Ошибка	Эффективность	
	<i>MSER</i>	<i>MSER + эксцентриситет</i>	<i>MSER</i>
Среднее±СКО, %	13.3±11.5	6.8±6.6	86.7±11.5
			<i>MSER + эксцентриситет</i>
			92.8±6.6



Рис. 7. Внешний вид используемого катетера

В соответствии с результатами исследования, комбинация *MSER* алгоритма с пороговой фильтрацией по значению эксцентриситета улучшает эффективность метода, что позволяет игнорировать ложные регионы с минимальной погрешностью. Эффективность детектора поиска стабильных регионов с учетом/ без учета эксцентриситета составляет соответственно $92.8 \pm 6.6\%$ и $86.7 \pm 11.5\%$.

Оценка времени обработки. Для оценки времени работы алгоритма был использован стационарный компьютер, описанный в разделе 2.1. Для измерения времени алгоритма не было проведено изоляции данного процесса от других процедур, выполняющихся в операционной системе, а также не было выделено отдельного потока для выполнения тестирова-

ния. На основании 250 итераций было оценено среднее значение и стандартное отклонение времени выполнения алгоритма. В результате, время выполнения алгоритма для одного слайса (формат хранения данных: 8 бит, размер: 176×176 пикселей) составляет 8 ± 0.57 мс.

Результаты исследования были адаптированы к лабораторным условиям и решениям ограниченного круга задач. Так, детектирование катетера по короткой оси, где его проекция принимает форму близкую к круглой, не является информативной в клинической практике. Однако, предлагаемый масштабируем и закладывает базовую последовательность алгоритмов детектирования объекта на данных эхокардиографии. Набор характеристик для фильтрации регионов может быть дополнен такими величинами,

как площадь, среднее значение интенсивности, среднеквадратическое отклонение интенсивности искомого региона и варьируется в зависимости от исследования и круга задач, которые предстоит решить.

Подбор параметров *MSER* детектора осуществляется в соответствии с условием устойчивости искомого регион, в соответствии с концепцией подхода поиска наиболее устойчивых экстремальных регионов. Ограничением также является эмпирически выявленные значения границ эксцентриситета для элиминации лишних регионов. Очевидно, что все указанные величины полностью зависят от набора входных данных. Однако, если данные являются типовыми то, подобный метод дает устойчивые результаты. Важной положительной чертой алгоритма является время работы, которое соответствует 8 мс для 8-битного изображения размером 176×176 пикселей. Более того, предлагаемый подход является автоматизированным и требует только первой настройки параметров, после чего все вычисления выполняются автоматически.

Заключение. В статье представлен подход детектирования медицинского инструмента при проведения минимально инвазивных вмешательств под контролем эхокардиографии. В основе предлагаемого метода лежит алгоритм поиска наиболее стабильных регионов

(MSER детектор) в совокупности с введением дополнительных ограничений по эксцентриситету региона. Данный метод позволяет детек-

тировать регионы эллиптической формы с ошибкой равной 6.8%.

Данная работа выполнена при поддержке Министерства Образования и Науки РФ, а также государственного задания «Наука» №12.8205.2017/БЧ. Экспериментальные расчёты выполнены в Томском Политехническом Университете в рамках программы повышения конкурентоспособности ТПУ.

ALGORITHM FOR CATHETER LOCALIZATION ON ECHOCARDIOGRAPHY DATA BASED ON MAXIMALLY STABLE EXTREMAL REGIONS AND SHAPE ANALYSIS

V.V. DANILOV, I.P. SKIRNEVSKIY, O.M. GERGET

Tomsk Polytechnic University, Lenin Avenue, 30, Tomsk, 634050, Russia

Abstract. Research purpose is the create a mechanism for automatic localization, tracking and visualization of a medical instrument, in particular a catheter, for performing endovascular interventions on the beating heart under the control of echocardiography.

Materials and Methods. As input data, the study used three-dimensional epicardial echocardiography obtained by Philips iE33 ultrasound machine with X7-2t transducer. The area of the study was a functioning porcine heart with a catheter inserted into the left ventricle. All calculations were carried out using MATLAB 2017a. The input data of echocardiography were processed as a set of two-dimensional images in an independent manner. As the main block of the object-tracking algorithm on two-dimensional data, maximally stable extremal regions detector and filtering based on shape analysis were used.

Results. Within the framework of the research, developed approach allows automatically to determining the region of the catheter on the projections of three-dimensional echocardiography. A two-dimensional signal can be used as the input data. With typical input data, the algorithm requires initial setting of the MSER detector parameters and tuning eccentricity boundaries of the catheter region. The bottleneck is the elimination of false regions based on eccentricity, since it requires preliminary experiments. However, the algorithm with correctly set parameters processes one slice approximately for 8 ms, which allows to using it in real time in two-dimensional visualization. The accuracy of the catheter detection on a sample of 1666 two-dimensional images is 93%. At the output, the algorithm creates a binary mask describing the region of the catheter. In its turn, the error of the catheter diameter makes up 5.3%. In the framework of this study, the catheter was placed at the angle of 12 degrees with respect to the OZ axis of the three-dimensional echo window.

Conclusion. The proposed hybrid approach, based on a combination of algorithms, allows to localizing and subsequently tracking the medical instrument on the echocardiography data with sufficient accuracy. An important feature of this approach is its scalability and application to the data of other medical modalities.

Keywords: echocardiography, cardiac ultrasound, heart, MSER, shape-analysis, eccentricity, 3D reconstruction.

Литература

1. Al-khafaji S.L. Spectral-Spatial Scale Invariant Feature Transform for Hyperspectral Images // IEEE Trans. Image Process. 2017. P. 1–1.
2. Baranowski J. Echo-guided presentation of the aortic valve minimises contrast exposure in transcatheter valve recipients // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2011. Vol. 77, № 2. P. 272–275.
3. Fattouch K. Papillary muscle relocation and mitral annuloplasty in ischemic mitral valve regurgitation: Midterm results // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 148, № 5. P. 1947–1950.
4. Forssén P.E., Lowe D.G. Shape descriptors for maximally stable extremal regions // Proceedings of

References

1. Al-khafaji SL. Spectral-Spatial Scale Invariant Feature Transform for Hyperspectral Images. IEEE Trans. Image Process. 2017.
2. Baranowski J. Echo-guided presentation of the aortic valve minimises contrast exposure in transcatheter valve recipients. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2011;77(2):272-5.
3. Fattouch K. Papillary muscle relocation and mitral annuloplasty in ischemic mitral valve regurgitation: Midterm results. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014;148(5):1947-50.
4. Forssén PE, Lowe DG. Shape descriptors for maximally stable extremal regions. Proceedings of

the IEEE International Conference on Computer Vision. 2007.

5. He Y. Improving Retinal Image Quality Using Registration with an SIFT Algorithm in Quasi-Confocal Line Scanning Ophthalmoscope // *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. Vol. 977. P. 183–190.

6. Iribarne A. The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: current and future perspectives // *Future Cardiol*. 2011. Vol. 7, № 3. P. 333–346.

7. Kittler J., Illingworth J. Minimum error thresholding // *Pattern Recognit*. 1986. Vol. 19, № 1. P. 41–47.

8. Matas J. Robust wide-baseline stereo from maximally stable extremal regions // *Image and Vision Computing*. 2004. Vol. 22, № 10 SPEC. ISS. P. 761–767.

9. Mikolajczyk K. A Comparison of Affine Region Detectors // *Int. J. Comput. Vis*. 2005. Vol. 65, № 1–2. P. 43–72.

10. Nistér D., Stewénus H. Linear time maximally stable extremal regions // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2008. Vol. 5303 LNCS, № PART 2. P. 183–196.

11. Ponikowski P. Heart failure: preventing disease and death worldwide // *ESC Hear. Fail*. 2014. Vol. 1, № 1. P. 4–25.

12. Wang G., Wang J. SIFT Based Vein Recognition Models: Analysis and Improvement // *Comput. Math. Methods Med*. 2017. Vol. 2017. P. 1–14.

13. Yan L. Ultrasound-Guided Intratumoral Radiofrequency Ablation Coagulation to Facilitate Meningioma Resection: Preliminary Experience // *J. Ultrasound Med*. 2017.

14. Yoo J.S. Mitral durability after robotic mitral valve repair: Analysis of 200 consecutive mitral regurgitation repairs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014. Vol. 148, № 6. P. 2773–2779.

15. Yoo J.S. Mitral durability after robotic mitral valve repair: Analysis of 200 consecutive mitral regurgitation repairs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014. Vol. 148, № 6. P. 2773–2779.

the IEEE International Conference on Computer Vision. 2007.

5. He Y. Improving Retinal Image Quality Using Registration with an SIFT Algorithm in Quasi-Confocal Line Scanning Ophthalmoscope. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;977:183-90.

6. Iribarne A. The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: current and future perspectives. *Future Cardiol*. 2011;7(3):333-46.

7. Kittler J, Illingworth J. Minimum error thresholding. *Pattern Recognit*. 1986;19(1):41-7.

8. Matas J. Robust wide-baseline stereo from maximally stable extremal regions. *Image and Vision Computing*. 2004;22(10 SPEC. ISS.): 761-7.

9. Mikolajczyk K. A Comparison of Affine Region Detectors. *Int. J. Comput. Vis*. 2005;65(1–2):43-72.

10. Nistér D, Stewénus H. Linear time maximally stable extremal regions. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2008;5303:PART 2:183-96.

11. Ponikowski P. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear. Fail*. 2014;1(1):4-25.

12. Wang G, Wang J. SIFT Based Vein Recognition Models: Analysis and Improvement. *Comput. Math. Methods Med*. 2017;2017:1-14.

13. Yan L. Ultrasound-Guided Intratumoral Radiofrequency Ablation Coagulation to Facilitate Meningioma Resection: Preliminary Experience. *J. Ultrasound Med*. 2017.

14. Yoo JS. Mitral durability after robotic mitral valve repair: Analysis of 200 consecutive mitral regurgitation repairs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014;148(6):2773-9.

15. Yoo JS. Mitral durability after robotic mitral valve repair: Analysis of 200 consecutive mitral regurgitation repairs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014;148(6):2773-9.

СПЕКТРЫ ДНК. ОБЗОР

Б.Л. ИХЛОВ

ФГУП «ОКБ «Маяк», ул. Даницина, 19, г. Пермь, 614068, Россия, e-mail: officemayak@mail.ru

Аннотация. Дан краткий обзор моделей ДНК, ее спектров, а также уровней компактизации молекулы.

Показано, что, помимо резонанса, возникающего при облучении ДНК полем, частота которого совпадает с собственной частотой крутильных колебаний спирали ДНК, при наличии репликации возникает дополнительный резонанс, связанный с увеличивающимся со временем моментом инерции спирали ДНК.

Проанализированы данные о резонансах колебаний ДНК в ультрафиолетовом диапазоне. Сделан вывод, что эти резонансы вызваны не только квантовыми переходами, но также связаны с продольными колебаниями нуклеосом в олигосомах. На основе предыдущих экспериментальных данных построена модель этих колебаний. Получены формулы для амплитуды и частоты данных колебаний.

Приведено обоснование возможности расположения продольных колебаний нуклеосом в ультрафиолетовом диапазоне. Показано, что при числе олигосом больше двух система олигосом перестает совершать связанные колебания, они колеблются сами по себе, с разными амплитудами. Получена частота их колебаний.

Предположено, что могут возникнуть крутильные колебания петель в точках прикрепления к ядерному матриксу и дополнительные частоты из-за взаимодействия с ядерным матриксом.

Даны практические выводы из исследований спектров ДНК.

Ключевые слова: резонанс, лечение, база данных, ДНК, электромагнитные спектры.

Введение. Изучение спектров ДНК актуально в двух планах: в плане лечения различных заболеваний с помощью электромагнитного поля и в плане защиты организма человека от его негативного воздействия.

Физические параметры компактизации ДНК. Длина спирали ДНК человека в среднем – 5 см. Общая длина всех молекул ДНК в ядре одной половой клетки человека составляет около 102 см. Диаметр витка ДНК – 2 нм, размер шага спирали = 3,4 нм = $3,4 \times 10^{-9}$ м. Масса одной пары оснований – 650 дальтон. На один виток спирали приходится 10,5 пар оснований. Спираль ДНК свернута во вторичную спираль, которая, в свою очередь, свернута в третичную. В формировании вторичной спирали участвуют водородные связи, электростатические, Ван-дер-ваальсовы, стекинг-взаимодействия.

Уменьшение размеров ДНК проходит в несколько этапов:

1) накручивание ДНК на бусовидные частицы, нуклеосомы, с плотностью упаковки около 6 (67 нм ДНК упакованы в частицу длиной около 11 нм), с образованием нуклеосомной нити диаметром 10 нм. Суммарная молекулярная масса одной нуклеосомы оценивается в 262 кДа (108 кДа приходится на гистоны,

130 кДа – на ДНК, 24 кДа – на небольшие негистоновые белки). 146 п.н. ДНК приходится на октамер, 50 п.н. – на линкер. В S-фазе ДНК освобождается от гистоновых октамеров.

2) Компактизация нуклеосомной нити, закручивание серий бус в спиральные (соленоидные или зигзагообразные) фибриллы, структуры с образованием волокон размером около 30 нм, которые присутствуют и в интерфазном хроматине, и в митотических хромосомах. Длина ДНК уменьшается еще в 40 раз. На один виток вторичной спирали может приходиться по 6 нуклеосом. Существует несколько моделей упаковки нуклеосомной нити: соленоидная модель, модель суперспирали (то же, но гистон H1 локализован на периферии или между нуклеосомами по всей длине спирали), кросс-линкерная модель (зигзагообразная структура вдоль продольной оси в виде двойной суперспирали; нуклеосомы – на периферии, поперёк продольной оси расположены линкерные участки), ленточная модель (лента, закрученная в суперспираль).

3) Сворачивание фибрилл в петли длиной 50-200 тысяч пар нуклеотидов (п. н.), концы которых закрепляются на белковом скелете ядра (ядерном матриксе), плотность упаковки

ДНК возрастает до 700-1000. Число петель (и прикреплений) у ДНК человека – порядка 10^3 . Размеры (диаметр или двойная большая полуось) клеточных ядер – от 10^3 нм (у некоторых простейших) до 10^4 нм у человека и до 1 мм (в яйцах некоторых рыб и земноводных). Молекулярная масса ядра клеток человека – порядка 2×10^{14} Да.

Наконец, возникает хромонема, нить толщиной 0,1-0,3 мкм, закрученная в плотную спираль. В метафазе в ходе последующего уменьшения диаметр хроматиды снижается до 0,7 мкм.

Далее с участием негистоновых белков из спиралеобразных форм образуются глобулярные структуры, хромомеры, с размерами 0,1-0,2 мкм. Конечная стадия компактизации в хроматин (нуклеопротеидный комплекс) – хромосома, толщиной 1,4 мкм. Перед митозом, при образовании митотических хромосом, хромосомная ДНК периодически меняет длину и уменьшается в 10^5 раз по сравнению с линейной длиной ДНК. У человека уменьшение размера между хромосомой в интерфазе и хромосомой в митозе составляет 4-50 раз.

Вокруг нуклеосом ДНК оборачивается дважды, при этом длина цепи сокращается в 6-7 раз. Вдоль спирали ДНК нуклеосомы объединены в олигомеры: димеры, тримеры, тетрамеры и т.д., до 15 нуклеосом и выше. Длины олигонуклеосомных фрагментов кратны величине, называемой нуклеосомным повтором. Нуклеосомный повтор складывается из фрагмента ДНК т.н. минимальной нуклеосомы (устойчивой к гидролизу) строго постоянной длины в 146 п.н. и межнуклеосомной ДНК – линкера, длиной 50 п.н. Мономерные нуклеосомы содержат ДНК (~200 п.н. у млекопитающих), связанную с гистоновым октамером. Октамеры – белковые компактные частицы, форма которых похожа на диск, сплюснутый эллипс, с массой 250 000-300 000 Да. Общая масса ДНК и белка, включая H1, в расчете на нуклеосому составляет около 262 000 Да. Радиус вращения гистонового октамера – 3,2 нм, радиус вращения ДНК-компонента – 5,2 нм. Дополнительные 2 нм – из-за спирали ДНК.

Электромагнитные спектры ДНК. Спектры ДНК интерпретируют с помощью ковалентно-оптической модели, в модели упругого стержня, в модели двух упругих слабо взаимодействующих стержней, свернутых в спираль, в модели, учитывающей, что каждая из спиралей

ДНК состоит из сахаров, фосфатов и оснований, а также в динамической теории кристаллической решетки [45], в модели молекулярной динамики, в квантовых моделях (модели Фрелиха и др.). Вопрос о солитонах Давыдова и экситонах в цепи ДНК как решениях нелинейного уравнения Шредингера [2] пока остается дискуссионным. Поглощение волн молекулами ДНК можно изучать как непосредственно, так и путем воздействия, например, на микроорганизмы, полагая, что такие величины, как выживаемость, напрямую связаны с действием внешнего поля на ДНК.

1) Низко- и среднечастотный радиодиапазон.

2) СВЧ. Об СВЧ-спектре ДНК указывается в [2]. СВЧ-спектр ДНК исследован в [1,11-13,16,17]. В модели упругого стержня обнаружено, что действие на ДНК *E. coli* в период S-фазы СВЧ-поля с частотой, резонансной собственной частоте крутильных колебаний ДНК, приводит к прекращению репликации и гибели клетки. Собственная частота обратно пропорциональна квадратному корню из момента инерции спирали ДНК, $f = k_0 N^{-1/2}$, где N – число пар нуклеотидов в ДНК, $k_0 = 21,75$ ТГц [12].

3) КВЧ, миллиметровый диапазон. Влияние КВЧ на ДНК не исследовано.

4) Терагерцовый (субтерагерцовый) диапазон исследован в [34-38,40-43,50,51]. В [35] показано, что для каждого из оснований ДНК есть линия поглощения в ТГц-диапазоне, которая, как считают авторы [47], есть резонанс водородных связей. В экспериментах с ДНК сельди (Канада) в водном растворе обнаружено 7 линий поглощения в водном растворе и 5 линий в спиртовом растворе, из них совпадают две линии, 0,712 ТГц и 0,665-0,667 ТГц [33]. Частоты 0,368; 0,623 (0,625); 0,662 (0,665) ТГц авторами были идентифицированы как собственные частоты ДНК. Частоты 0,315; 0,415; 0,519 (0,520); 0,711 (0,712) ТГц, близкие к линиям поглощения бактериальной ДНК [39], авторами были отнесены к конформным колебаниям, т.к. они были получены для другого типа ДНК с разными растворителями. Частоту 0,667 ТГц авторы связали с взаимодействием ДНК с водой, т.к. эта частота совпала с резонансом бактериальной ДНК, тоже растворенной в воде. Частоты 0,3 и 0,9 ТГц идентифицированы не были. Авторы также указывают, что резонансы в терагерцовой области связаны с коллективными колебаниями больших групп молекул в ДНК.

5) **ИК.** Данные об ИК-спектрах ДНК обобщены в [8], линии поглощения связаны с колебаниями отдельных связей между атомами [32].

Тем не менее, дневной свет стимулирует размножение микроорганизмов. Можно предположить, что присутствующий в дневном свете низкочастотный ультрафиолет активизирует ДНК.

6) **УФ.** Поглощение электромагнитных волн молекулой ДНК в УФ-спектре (10-400 нм) обусловлено квантовыми переходами между электронными уровнями. Система электронных уровней ДНК формируется уровнями оснований, которые образуют зоны. Ультрафиолет поглощается азотистыми основаниями, их пуриновыми и пиримидиновыми кольцами. Возбуждение благодаря обобщенным π -связям мигрирует по всей длине ДНК. Поэтому квантовый выход фотохимического разрушения оснований весьма мал, для фотохимической реакции необходимо поглощение сотен квантов каждым основанием. Полоса поглощения УФ молекулами ДНК – от 160 нм до 315 нм. Максимум поглощения молекулы ДНК в УФ-спектре – 253,7 нм, оказывает наибольшее, разрушающее влияние на ДНК, имеет ярко выраженный резонансный характер; минимум – около 230 нм.

Кроме оснований близкий пик в УФ-спектре 256 нм имеет 1,3-циклогексадиен. Однако есть еще структуры в клетке, связанные с ДНК, поглощающие ультрафиолет на близкой длине волны, 260 нм.

На 260 нм обнаружен максимум поглощения гистоновых олигомеров, см. табл., составленную из обработанных данных [21], где указаны лишь относительные величины амплитуд, без единиц измерения. Табл. демонстрирует зависимость поглощения УФ от числа объединенных мономеров.

Таблица

Поглощение УФ фрагментами молекулы ДНК (олигомерами) в зависимости от числа гистоновых мономеров

Число нуклеосом	1	2	3	4
поглощение	3	2	1,3	0,9

Анализ. Ниже мы будем пользоваться соленоидной моделью, с той модификацией, что в модели на каждый шаг спирали фибриллы приходится 6 нуклеосом, а мы ввиду объединения нуклеосом в олигомеры перейдем к более реальной структуре, где число нуклеосом

на виток вторичной спирали не является постоянным.

1) **Низко- и среднечастотный радиодиапазон.** Частота колебаний обеих цепей ДНК (одновременное сжатие-растяжение обеих цепей) определяется формулой $f = \sqrt{2k/M} / 2\pi$, где k – коэффициент жесткости, M – масса ДНК.

Численные эксперименты проводились с ДНК случайной нуклеотидной последовательности различной длины от 15 до 35 нуклеотидных пар. Учитывались Ван-дер-Ваальсовы, электростатические, торсионные потенциалы стандартных углов вращения и присутствие водородных связей. Модель двухнитевой ДНК при растяжении за концы 5' с суммарной силой в 10 пН растянулась в пределах 20% [27]. Обозначим число нуклеотидных пар в модели N_0 ; жесткость – k_0 .

Отсюда легко получить приближенный коэффициент жесткости 3×10^{-4} Н/м и ориентировочную резонансную частоту для модели – 4 ГГц. Можно рассчитывать жесткость для ДНК любой длины по формуле $k_i = kl / l_i$.

потенциалы стандартных углов вращения и присутствие водородных связей. Модель двухнитевой ДНК при растяжении за концы 5' с суммарной силой в 10 пН растянулась в пределах 20% [27]. Обозначим число нуклеотидных пар в модели N_0 ; жесткость – k_0 . Отсюда легко получить приближенный коэффициент жесткости 3×10^{-4} Н/м и ориентировочную резонансную частоту. Обозначим число нуклеотидных пар в модели N_0 , жесткость – k_0 . Общая формула $f_i = \sqrt{k_0 N_0 / 2m_0} / \pi N_i$, где m_0 – масса пары оснований ДНК, N_i – число пар оснований для i -того типа ДНК. Для *E. coli* с длиной цепи 5 млн пар оснований резонансная частота будет порядка 10^4 Гц. Для человеческих ДНК частота – на два порядка ниже. Однако для прикрепленных к ядерному матриксу кольцах фибрилл с 50-200 тыс. парами оснований, с учетом гистоновых вкраплений – частота окажется в длинноволновом диапазоне – порядка сотен килогерц. Таким образом, радиоволны могут возбуждать в ДНК человека продольные колебания. Пресман высказал предположение, что именно развитие радио обусловило такой феномен, как акселерация [26]. Можно также предположить, что радиоволны могут экспрессировать гены, связанные с ростом, *CDH13*, *NRXN1*, *HMG2* и другие.

Радиодиапазону могут соответствовать и колебания одной цепи ДНК относительно другой.

2) СВЧ. В [2] отмечается, что собственные частоты крутильных колебаний ДНК могут попадать в диапазон в районе 12 ГГц с шириной полосы от 10 до 10 ГГц, возбуждение их внешним полем может привести из-за топологических свойств цепи к локализации изгиба за счет раскручивания, и, следовательно, к разрыву молекулы; модель предсказывает зависимость эффективности внешнего поля от соотношения частоты ЭМП и длины цепи.

Однако в [11-13] показано, что собственная частота крутильных колебаний ДНК зависит от длины спирали ДНК, потому по величине она колеблется для разных клеток. Для бактерий она порядка 10 ГГц, у человека – от 1,91 до 4,29 ГГц. Кроме того, длительность необходимой экспозиции поля для снижения выживаемости бактерий превосходит клеточный цикл, потому никакого разрыва ДНК внешним полем не происходит, модель неверна. Внешнее поле при совпадении частоты поля с собственной частотой колебаний ДНК (формула указана выше) возбуждает в молекуле крутильные колебания, которые в S-фазе препятствуют репликации ДНК, вследствие чего после нескольких «неудачных» подготовок к митозу (шести клеточных циклов) клетка погибает.

Если же внешнее поле включено после того, как началась репликация, момент инерции ДНК изменяется. Момент инерции ДНК J можно записать через начальный J_n в виде: $J = J_n + ct$.

Диссипация начинает играть роль, т.к. возникает порядка 10^6 репликационных вилок, вращающихся в первом приближении с постоянной скоростью 140 оборотов в секунду. В виду этого для вывода уравнения движения в классическом приближении необходимы уравнения Лагранжа 2-го рода. Поскольку собственная частота порядка 10^9 ГГц, начинает играть роль квадратичный член в разложении силы трения по скоростям, аналогично уравнениям аэродинамики. Феноменологические уравнения для крутильных колебаний можно записать в виде:

$$(J_n + ct)\ddot{\varphi}_1 + c\dot{\varphi}_1 + g_0\varphi_1 + c_0\dot{\varphi}_1^2 - G(\varphi_2 - \varphi_1) = 0;$$

$$(J_n + ct)\ddot{\varphi}_2 + c\dot{\varphi}_2 + g_0\varphi_2 + c_0\dot{\varphi}_2^2 + G(\varphi_2 - \varphi_1) = 0,$$

где g_0, c_0 – константы, характеризующие диссипацию.

Если пренебречь диссипацией, уравнения запишутся следующим образом: $(1+k\tau)\ddot{\varphi} + k\dot{\varphi} + \varphi = 0$.

Введены безразмерное время $\tau = \omega_0 t$, $\omega_0^2 = 2G/J_n$, и безразмерный коэффициент $k: c/J_n = k\omega_0$

Второй член – квазидиссипативный, роль диссипации выполняет увеличение момента инерции (снижение амплитуды колебаний). При $k \ll 1$ частота линейно снижается.

При наличии диссипации квадратичный член по скорости приводит к уравнению Риккати: $\ddot{u} = (ax - b)u$. где x, u – переопределенные время и угол. Отсюда уже можно видеть, что репликация уменьшает собственную частоту. Появляется второй резонанс, что и было получено в экспериментах с *E. coli* ATCC 25 992: кроме частоты 9,6 ГГц, при которой выживаемость бактерий резко падает, тот же эффект наблюдается на частоте 9,2 ГГц. Решение имеет вид: $u = c_1 Ai(\frac{ax-b}{a^{2/3}}) + c_2 Bi(\frac{ax-b}{a^{2/3}})$, где Ai – функция Эйри, Bi – отличающаяся по фазе на $\pi/2$ Bi -функция Эйри, описывающие синусоидальные колебания с увеличивающейся со временем амплитудой и уменьшающейся со временем частотой.

Необходимо отметить, что полоса поглощения СВЧ-волн молекулами ДНК весьма узкая. Исходя из стандартного отношения зависимости амплитуды A от удаления вынуждающей частоты w от собственной w_0

$$\ddot{\varphi} + a_0\dot{\varphi} + b_0\varphi = F(t) \quad F(t) = F_0 \cos \omega t \quad \varphi = A \cos \omega t;$$

$$A = k F_0 \left((w_0^2 - w^2)^2 + b^2 w^2 \right)^{-1/2}; \quad b = a_0 / 2m \quad (1)$$

(см. [20]) и из коэффициента трения в законе Стокса $6\pi r^2 \eta$ в модели [14] (r – радиус витка ДНК, η – динамическая вязкость), можно определить, при каком отклонении частоты поля от резонансной амплитуда снижается в e раз,

$$A_2 = e^{-1} A_1, \quad \omega - \omega_0 = (e^2 - 1)^{1/2} b,$$

b – коэффициент при диссипативном члене. Учитывая, что $r=10^{-9}$ м, $\eta = (2 \div 50)10^3 \text{ н} \cdot \text{сек} / \text{м}^2$, полный виток спирали состоит из 10 пар нуклеотидов, молекулярная масса одного нуклеотида – примерно 0,345 кг/моль, следовательно, $2m$ порядка 10^{-24} кг. Полагая фактор Перрена равным 10^0 , получаем отклонение частоты от резонансной порядка 10^5 ГГц.. Или 10^4 пар нуклеотидов при 10^8 пар в ДНК. То есть, для частоты порядка 10^9 поглощения ДНК волны СВЧ достаточно острый, при отклонении от него поглощение быстро затухает. Следовательно, СВЧ ЭМП будет действовать исключительно на

конкретную ДНК, не задевая остальные, отличающиеся от конкретной, в соответствии с указанной выше формулой $f = k_0 N^{-1/2}$ на порядка 1000 пар нуклеотидов для человеческих ДНК, или $10^{-5}\%$.

Узость полосы поглощения позволяет использовать СВЧ нетеплового уровня для подавления репликации ДНК болезнетворных бактерий, что позволит разработать новые методики лечения, например, при заражении стафилококком *Staphylococcus aureus subsp. Aureus* или туберкулезными палочками *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Для крутильных колебаний вторичной спирали ДНК сохраняется вид последней формулы. Но с учетом того, что длина ДНК уменьшилась в 40 раз, радиус витка возрос в 15 раз, а общая масса возрастает примерно вдвое, получим: $f_2 = 0,28k_0 N^{-1/2}$.

Аналогичный вид имеют и формулы для продольных колебаний ДНК и вторичной структуры ДНК, разница лишь в коэффициентах: $f_1 = k_1 N^{-1/2}$; $f_{12} = k_{12} N^{-1/2}$.

Нужно иметь в виду, что данные моды проявляются *in vitro*, *in vivo* – только тогда, когда перед началом репликации концы петель фибрилл открепляются от ядерного матрикса.

3) КВЧ. Есть предположение, что некоторые моды крутильных колебаний ДНК соответствуют КВЧ. В этом диапазоне лежит частота крутильных колебаний ДНК вируса оспы – 44,4 ГГц, наиболее крупной из вирусных ДНК. Отметим также, что плазмиды человека содержат 300 тыс. пар нуклеотидов, т.е. длина волны крутильных колебаний (см. ниже) – 7,55 мм, частота – 39,7 ГГц, т.е. частота лежит в КВЧ-области.

4) Терагерцовый диапазон. Оценивая изложенные выше данные – сомнительно, чтобы собственные терагерцовые колебания ДНК сельди (не уточнено, какие колебания) точно соотносились с колебаниями бактериальной ДНК. Терагерцовые колебания бактериальной ДНК могут быть связаны с такой степенью свободы, как вращение кольцевой ДНК бактерии как целого (возвращающая сила – из-за прикрепления кольца к клеточной мембране). Частота

$$f = 2\sqrt{G/M/R}, \quad (2)$$

где G – коэффициент жесткости крепления кольца ДНК к мембране, R – радиус кольца, M – масса кольца. Кроме того, спектры содержащихся в клетке катиона NH_4^+ или анионов $H_2PO_4^-$

HPO_4^{2-} , HCO_3^- , NO_3^{2-} , SO_4^{2-} – тоже в терагерцовой (и ИК) области [3,24,46]. Вполне возможно, что авторы [33] обнаружили именно эти спектры. Кроме того, длины молекул ДНК сельди близки к длинам ДНК человека. Таким образом, во всяком случае, собственные крутильные колебания отменяются, т.к. собственные частоты крутильных колебаний ДНК человека лежат ниже 5 ГГц.

Отметим, что митохондриальные ДНК человека содержат 16 565 пар нуклеотидов, частоты их крутильных колебаний – в той же области, 0,17 ТГц, длина волны – 1,8 мм.

Частота вРНК вируса гриппа – в том же диапазоне, 0,26-0,24 ТГц, для РНК ВИЧ-1 – 0,37 ТГц, там же лежат собственные частоты крутильных колебаний молекул ДНК некоторых других вирусов.

5) ИК. Естественно, что ИК-спектры ДНК связаны с межуатомными колебаниями, т.к. изгибовые колебания молекул ДНК затруднены в виду компактизации, а вращательные (вокруг центра спирали) в виду большой длины ДНК – невозможны.

6) УФ. Обнаружено, что выживаемость *E. coli* резко возрастает под действием дневного света [15, 19]. Ранее считалось, что спектр поглощения УФ молекулами ДНК – ниже 315 нм (лазерное излучение с длиной волны 532 нм возбуждает электронную систему ДНК, т.к. складываются энергии двух фотонов).

Однако возможно, в данном случае всё же имело место своего рода резонансное действие ультрафиолета частоты, лежащей на границе УФ-А и УФ-В, на систему π -уровней ДНК.

УФ-А – это диапазон энергий 3,10-3,94 эВ, 400-315 нм. УФ-В – 3,94-4,43 эВ, 315-280 нм. УФ-С – 4,43-12,4 эВ, 280-100 нм. УФ-С, с большей энергией, который разрушает ДНК, поглощается озоновым слоем. УФ-А не задерживается озоновым слоем, проходит сквозь стекло.

Система энергетических уровней ДНК образуется вкладом отдельных оснований, каждый уровень размывается, образуя зону. Переходы происходят, в основном, между зонами оснований одного типа. Относительное смещение уровней оснований пренебрежительно мало. Если рассматривать ДНК как квазипериодический полупроводниковый кристалл, примерная ширина запрещенной зоны оснований ДНК составляет по расчетным данным приблизительно 3,83 эВ, по экспериментальным данным – 4 эВ. Т.е., резонансный пограничный УФ-АВ

не разрушает ДНК, не ионизирует, но возбуждает молекулу, облегчает переход в зону проводимости, что усиливает саморепарацию ДНК и метаболизм клетки. Данная частота, 310 нм, не отмечена в спектрах ДНК как резонанс [15].

В [19] указывается, что в данном случае за повышение выживаемости ответственна возникающая в ходе эволюции фотореактивация – репарация ДНК, вызванная дневным светом. Спектр реактивации бактерий – 300-500 нм с максимумом 380 нм. Однако сам механизм репарации, скорее всего, связан именно с переходами через запрещенную зону в полупроводниковой модели ДНК, [9, 10].

7) Из табл. 1 видим: чем меньше мономеров в олигомере, тем больше поглощение в УФ-спектре. Поскольку квантовые переходы в ДНК, обусловленные УФ, «окупированы», остаются колебательно-вращательные моды. Возникает вопрос: каким степеням свободы соответствует линия поглощения олигомеров на 260 нм? Для всех комплексов нуклеосом есть три степени свободы – различные продольные колебания, поперечные колебания, а также колебания, связанные с крутильными колебаниями ДНК.

Очевидно, что, хотя в формуле фигурирует число пар оснований, фактически – за счет коэффициента – в формуле в метафазе присутствует эффективная длина, с учетом сокращения длины спирали ДНК и с учетом увеличения момента инерции за счет нуклеосом. В случае крутильной степени свободы собственная частота крутильных колебаний олигомеров должна снижаться при увеличении числа мономеров пропорционально $N_m^{-1/2}$ (N_m – число мономеров в олигомере). Казалось бы, чем больше мономеров в олигомере – тем больше момент инерции, тем меньше собственная частота крутильных колебаний олигомера, тем дальше от максимального поглощения на 260 нм.

Поскольку крутильные колебания ДНК – классический эффект, зависимость можно определить, прибегая к классической модели крутильных колебаний спирали ДНК.

Ошибочными представляются модели, связанные с выбором участка ДНК, в т.ч. квазикристаллические, без рассмотрения ДНК как целого, соответственно, с получением не двух частот (вращения как ДНК целого и единственной собственной частоты крутильных колебаний), а спектра с нелинейным дисперсионным соотношением. Абсолютные данные таблицы идеально укладываются на параболу

$y_0 = 0,15x_0^2 - 1,45x_0 + 4,3$ с минимумом в 4,8(3), равно примерно 0,8. Кривая в виду приближенности данных легко приводится к виду $y = (5 - x)^2$, т.е. минимум – на пентамере. Понятно, однако, что какие-то физические причины для такого минимума отсутствуют.

Очевидно, что разница между амплитудами ΔA должна быть каким-то образом пропорциональна удалению длины волны $\Delta \lambda$ от той, при которой поглощение максимально.

Если построить зависимость модулей разностей длин волн, что более адекватно $\Delta x_1 = 1, \Delta y_1 = 1, \Delta x_2 = 2, \Delta y_2 = 1,7, \Delta x_3 = 3, \Delta y_3 = 2,1$, то $y = 1,214x^{1/2}$, или $\Delta A = 1,214(N_m)^{1/2}$ (3)

или, выразив через собственные частоты крутильных колебаний участков спирали ДНК с олигомерами:

$$\Delta A \sim (1/f_0^2 - 1/f_1^2)^{1/2} \quad (4)$$

где N_m – число мономеров в комплексе нуклеосом, f_0 – резонансная частота.

При этом, что очевидно, сама амплитуда уменьшается при увеличении частоты поглощения по ниспадающей ветви параболы. Хотя собственная частота крутильных колебаний олигомера при этом падает. Это означает, что такая степень свободы, как крутильные колебания, не может быть ответственной за поглощение олигомерами ультрафиолета.

Однако есть еще одна степень свободы. Продольные колебания нуклеосом вдоль первичной спирали ДНК можно представить как движение связанных пружинных маятников.

При продольных колебаниях (например, антисимметричных колебаниях относительно центра в тримере) частота прямо пропорциональна корню из числа мономеров, поскольку [10] в формулу входит приведенная масса, обратная величина которой пропорциональна сумме обратных величин масс мономеров, которые равны между собой:

$$f = (N_m / M)^{1/2} \quad (5)$$

где M – масса мономера. При увеличении числа мономеров частота возрастает по корневому закону, соответственно, длина волны уменьшается, что соответствует данным таблицы. Хотя в дисперсионном соотношении в модели связанных маятников [18] заметно отклонение от связи $f \sim 1/\lambda$. В приближении связанных маятников дисперсионное соотношение для ДНК как целого выглядит следующим образом:

$$f = 2\sqrt{G / M} \sin \pi d / \lambda \quad (6)$$

где G – коэффициент жесткости «пружины», M – масса мономера, d – расстояние между мономерами в состоянии покоя.

Заметим, что, в отличие от СВЧ, в формуле отсутствует длина «пружины» ДНК.

Предположительно, колебания самих олигосом при достаточной большой их массе могут достигать ИК-спектра. Выпишем систему уравнений движения хотя бы для трех разных по числу мономеров олигосом с одним свободным и другим закрепленным концом, что вполне может моделировать систему олигосом:

$$a_{ij}x^j = 0 \quad (7)$$

где отклонения от равновесия $x_j = (x_1, x_2, x_3)$. При малых колебаниях условие существования решения $\det a_{ij} = 0$ выделяет класс решений, когда в том случае, если массы различны, при числе олигосом больше двух система олигосом перестает совершать связанные колебания, они колеблются сами по себе, с разными амплитудами, а их частоты определяется по формуле

$$f = (2G / N_m M)^{1/2} \quad (8)$$

В общем случае

$$a_{ij} = \begin{pmatrix} -G + \omega_1^2 N_1 M & G & G \\ -G & -G + \omega_2^2 N_2 M & G \\ -G & -G & G - \omega_3^2 N_3 M \end{pmatrix} \quad (9)$$

Из равенства нулю детерминанта матрицы и тождества $m_i = N_i M$ получаем:

$$m_1 m_2 m_3 (\omega_1 \omega_2 \omega_3)^2 - G m_1 m_2 (\omega_1 \omega_2)^2 - G m_1 m_3 (\omega_1 \omega_3)^2 - G m_2 m_3 (\omega_2 \omega_3)^2 = 0$$

Поделив уравнение на произведение масс, видим, что существует единственная общая частота $\omega_1 = \omega_2 = \omega_3$ одновременных колебаний всех олигосом с разной массой:

$$\omega = (G / NM)^{1/2} \quad (10)$$

где N – среднее гармоническое, $N = (\sum_{i=1}^n 1/N_i)^{-1}$, т.е. роль массы в формуле для пружинного маятника играет среднее гармоническое масс всех олигосом. Поскольку G неизвестна, остается невыясненным, в каком диапазоне лежит данная частота.

Обсуждение. Возникает вопрос: может ли поле такой высокой энергии, как УФ, соответствовать продольным колебаниям мономеров, ведь в УФ-диапазоне лежат потенциалы ионизации атомов. Однако.

1) Сама зависимость поглощения от числа мономеров в олигомере говорит о том, что атомные спектры не могут быть ответственными за поглощение. 2) В УФ-спектре незамещенного бензола – наибольшие поглощения на

255 нм, 203 нм, максимум – 183 нм. Спектр имеет тонкую структуру. Расстояния между максимумами – 5-6 нм, что соответствует колебаниям бензольного ядра, т.е. 6-ти атомов углерода. Т.е. колебания бензольного ядра смещают максимумы УФ-спектра. Характерное поглощение самого бензольного кольца – 270 нм. (кольца, а не атома углерода!). 3) УФ-излучение вызывает переходы валентных электронов не только отдельных атомов, но и электронов на валентных молекулярных уровнях. По возбужденным состояниям молекул как целого, а не отдельных атомов, напр., бензальдегида, хлористого бензоила и пр., отвечающим УФ – обширная литература. 4) Вращение фрагментов молекулы относительно друг друга изучают методами в т.ч. УФ-спектроскопии. То есть. УФ вполне может соответствовать вращательной степени свободы. Например, внутренние крутильные частоты бензоилхлорида, бензилфторида – в УФ-диапазоне.

Очевидно, что растяжение и сжатие компактизованной спирали ДНК требует достаточно высоких энергий. Единственно, что корневая зависимость от числа мономеров хотя и получена на 260 нм, но это вовсе не означает, что максимальная амплитуда – именно на 260 нм. Максимум амплитуды вполне может быть и на длине волны и примерно вдвое большей, за пределами УФ. Не исключено также, что полученные формулы (5) и (10) соответствуют колебаниям мономеров в субтерагерцовом спектре, как и полагают авторы в [33], только вместо гистонов в ДНК сельди – протамины.

Очевидно также, что полученные для мод СВЧ формулы – приближенные, для удобства расчетов. Точные формулы, например, для модели криволинейного стержня [4].

Заключение. Таким образом, можно утверждать, что поглощение в УФ-спектре на длине волны 260 нм и вообще в области 200-315 нм обусловлено не только квантовыми переходами в ДНК, но и продольными колебаниями мономеров в олигомерах в спирали ДНК. Хотя поле с длиной волны 260 нм может и не быть резонансным. Во-вторых, при репликации ДНК возникает дополнительный резонанс крутильных колебаний. В-третьих, возможны крутильные колебания колец фибрилл в точках их прикрепления к матриксу. Кроме того, за счет взаимодействия с ядерным матриксом могут возникать дополнительные резонансы.

нансные частоты.

Недостаточность общепринятых моделей ДНК, кроме того, неопределенность в интерпретации спектров ДНК означает необходимость комплексного подхода и объединения баз данных. С другой стороны, уже на уровне петель фибрилл, их закрепление на ядерном матриксе необходимо ведет к изменению собственных частот, которое может быть определено с применением тензорного анализа, в [5, 23], но с привязкой к экспериментальным данным и к практическому применению.

1. Если оправдывается гипотеза, что средний УФ с длиной волны 310 нм стимулирует саморепарацию ДНК, возможно конструирование новых медицинских приборов, генерирующих УФ, которые будут не стерилизовать, а, например, улучшать свойства крови.

2. Нетепловое ЭМП СВЧ может использоваться как при подавлении злокачественных новообразований, так и при лечении инфекционных заболеваний, туберкулеза и др.

3. Возникает экологическая проблема – защиты ДНК человека от электромагнитных колебаний различного диапазона, которые из-

лучают бытовые и промышленные приборы. В том числе – генераторы белого шума, которые покрывают весь спектр частот, негативно действующих на ДНК. Отсюда вытекает необходимость а) коррекции СанПиН, б) паспортизации генома человека, которая потребует использования суперкомпьютеров. Одна из ДНК человека имеет порядка $2,5 \times 10^9$ атомов. При скорости 10^{15} оп/сек для расчета конформных колебаний ДНК потребуется минимум 10^6 сек. Для расчета собственных частот различного типа колебаний ДНК уйдет времени на порядок больше. Что приемлемо, скажем, для самого мощного суперкомпьютера, который сможет посчитать задачу за 3-4 дня. Соответственно для скорости 10^{18} оп/сек. время уменьшится до 3 час.

Необходимо классифицировать комплекс частот приборов, окружающих человека. Вероятно, будут установлены характерные комплексы, в которых, например, проживание человека с данным паспортом может вызвать серьезные отклонения в здоровье данного человека.

Следовательно, остается актуальным дальнейшее исследование спектров ДНК.

SPECTRA OF DNA. REVIEW

B.L. IKHLOV

EDO «Lighthouse», St. Danshina, 19, Perm, 614068, Russia, e-mail: officemayak@mail.ru

Abstract. A brief review of the DNA model, its spectra and levels of compaction of the molecule is given.

It is shown that, in addition to the resonance arising when the DNA is irradiated with a field whose frequency coincides with the natural frequency of the torsional oscillations of the DNA helix, in the presence of replication, an additional resonance arises that is associated with the increasing moment of inertia of the DNA helix.

The data on the resonances of DNA vibrations in the ultraviolet range were analyzed. It is concluded that these resonances are caused not only by quantum transitions, but also associated with longitudinal vibrations of complexes of nucleosomes in complexes. Based on the previous experimental data a model of these oscillations is construct. The formulas for the amplitude and frequency data fluctuations are obtained.

The substantiation of the possibility of the location of the longitudinal vibrations of nucleosomes in the ultraviolet range is given. It is shown that when the number of oligosoms for more than two oligosoms system ceases to perform coherent oscillations, they range themselves, with different amplitudes. Frequencies of their oscillation are received.

It is expected that one may see experience torsional oscillations of loops at the points of attachment to the nuclear matrix and additional frequencies because of the interaction with the nuclear matrix.

Practical conclusions from studies of DNA spectra are given.

Keywords: resonance, treatment, database.

Литература

1. Вологодский А.В., Лукашин А.В., Франк-

References

1. Vologodskij AV, Lukashin AV, Frank-Kameneckij

- Каменецкий М.Д., Аншелевич В.В. Определение амплитуды флуктуаций двойной спирали ДНК // ЖЭТФ. 1974. Т. 66. С. 2153.
2. Бинги В. Принципы электромагнитной биофизики. М.: Физматлит, 2011. С. 345.
3. Большая энциклопедия нефти и газа <http://www.ngpedia.ru/id395145p1.html>
4. Вибрации в технике, Колебания машин, конструкций и их элементов. Справочник. М.: Машиностроение, 1999. Т. 3. С. 42.
5. Голо В.Л., Кац Е.И. Суперспирали в стационарных конфигурациях молекул типа ДНК // Письма в ЖЭТФ. 1994. Т. 60, Вып. 9. С. 666–671.
6. Девятков Н.Д., Бецкий О.В. Особенности взаимодействия миллиметрового излучения низкой интенсивности с биологическими объектами // В сб.: Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине. М.: ИРЭ АН СССР, 1985. С. 6–20.
7. Девятков Н.Д., Бецкий О.В., Кабисов Р.К. Воздействие низкоэнергетического импульсного СВЧ- и СВЧ-излучений наносекундной длительности с большой пиковой мощностью на биологические структуры (злокачественные образования) // Биомедицинская радиоэлектроника. 1998. № 1. С. 56–62.
8. Жижина Г.П., Олейник Э.Ф. Инфракрасная спектроскопия нуклеиновых кислот // Успехи химии. 1972. Т. 41, №3. С. 474–511.
9. Ихлов Б.Л., Мельниченко А.В., Вольхин И.Л., Новикова В.В., Чиркова Л.А., Ощепков А.Ю. О влиянии электромагнитного поля сверхвысокой частоты на E. coli. // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259>
10. Ихлов Б.Л., Мельниченко А.В., Ощепков А.Ю. MD, Anshelevich VV. Opredelenie amplitudy fluktuacij dvojnoj spirali DNK [Determination of the amplitude of DNA double helix fluctuations]. ZHEHTF. 1974;66:2153. Russian.
2. Bingi V. Principy ehlektromagnitnoj biofiziki [Principles of electromagnetic Biophysics]. Moscow: Fizmatlit; 2011. Russian.
3. Great encyclopedia of oil and gas <http://www.ngpedia.ru/id395145p1.html>. Russian.
4. Vibracii v tekhnike, Kolebaniya mashin, konstrukcij i ikh ehlementov. Spravochnik [Vibration in technology, Vibrations of machines, structures and their elements. Handbook]. Moscow: Mashinostroenie; 1999. V. 3. Russian.
5. Golo VL, Kac EI. Superspirali v stacionarnykh konfiguracijakh molekul tipa DNK [Superspirals in stationary configurations of DNA-type molecules]. Pis'ma v ZHEHTF. 1994;60(9):666-71. Russian.
6. Devyatkov ND, Beckij OV. Osobennosti vzaimodejstviya millimetrovogo izlucheniya nizkoj intensivnosti s biologicheskimi ob"ektami. V sb.: Primenenie millimetrovogo izlucheniya niz-koj intensivnosti v biologii i medicine [Features of interaction of millimeter radiation of low intensity with biological objects. In sat: application of low intensity millimeter radiation in biology and medicine]. Moscow: IREH AN SSSR; 1985. Russian.
7. Devyatkov ND, Beckij OV, Kabisov RK. Vozdejstvie nizkoehnergeticheskogo impul'snogo KVCH- i SVCH-izluchenij nanosekundnoj dlitel'nosti s bol'shoj pikovoj moshchnost'yu na biologicheskie struktury (zlokachestvennye obrazovaniya) [Effects of low - energy pulsed RF and microwave radiation of nanosecond duration with high peak power on biological structures (malignant tumors)]. Biomedicinskaya radioehlek-tronika. 1998;1:56-62. Russian.
8. Zhizhina GP, Olejnik EHF. Infirakrasnaya spektroskopiya nukleinovyx kislot [Infrared spectroscopy of nucleic acids]. Uspekhi khimii. 1972;41(3):474-511. Russian.
9. Ikhlov BL, Mel'nichenko AV, Vol'khin IL, Novikova VV, Chirkova LA, Oshchepkov AYU. O vliyanii ehlektromagnitnogo polya sverkhvysokoj chastoty na E. coli. [On the influence of the electromagnetic field of ultrahigh frequency on E. coli.]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259>. Russian.
10. Ikhlov BL, Mel'nichenko AV, Oshchepkov AYU.

Действие высокочастотного электромагнитного поля на микроорганизмы // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №2. С. 141-146. DOI: 10.12737/article_5947d3b2beb626.09180440.

11. Ихлов Б.Л., Евсеев А.В., Мельниченко А.В., Ощепков А.Ю. Метод прерывания митоза опухолевых клеток в конечной стадии интерфазы // Сборник статей VIII международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». 20-22 мая 2015 года. СПб, 2015. С. 48–55.

12. Ихлов Б.Л., Мельниченко А.В., Ощепков А.Ю. Оценка собственных частот крутильных колебаний ДНК человека. Материалы Международной научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития». Стерлитамак, 2016, Ч. III. С. 3–11.

13. Ихлов Б.Л., Мельниченко А.В., Ощепков А.Ю. Резонансное поглощение сверхвысокочастотного электромагнитного поля молекулами ДНК // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25910>

14. Кантор Ч., Шиммель П. Биофизическая химия. М.: Мир, 1985. Ч. 3. С. 161.

15. Карнаухова Л.И., Тупицын Е.Н. УФ-спектроскопия биологических макромолекул. Саратов: СГУ, 2002.

16. Ковалева Н.А., Маневич Л.И., Мусиенко А.И., Савин А.В. Низкочастотные локализованные колебания двойной спирали ДНК. М.: РАН. Институт химической физики, 2009.

17. Козьмин Г.В., Егорова В.И. Устойчивость биocenозов в условиях изменяющихся электромагнитных свойств биосферы // Биомед. технологии

Dejstvie vysokochastotnogo ehlektromagnitnogo polya na mikroorganizmy [Effect of high-frequency electromagnetic field on microorganisms]. Vestnik novykh medicin-skikh tekhnologij. 2017;24(2):141-6. DOI: 10.12737/article_5947d3b2beb626. 09180440. Russian.

11. Ikhlov BL, Evseev AV, Mel'nichenko AV, Oshchepkov AYU. Metod preryvaniya mitozu opukholevykh kletok v konechnoj stadii interfa-zy. Sbornik statej VIII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Vysokie tekhnologii, fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v fiziologii i medicine». 20-22 maya 2015 goda [Method of interruption of mitosis of tumor cells in the final stage of interphase. Collection of articles of the VIII international scientific and practical conference "High technologies, fundamental and applied research in physiology and medicine". 20-22 may 2015]. SPb; 2015. Russian.

12. Ikhlov BL, Mel'nichenko AV, Oshchepkov AYU. Ocenka sobstvennykh chastot krutil'nykh kolebanij DNK cheloveka. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Novaya nauka: sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya» [Estimation of natural frequencies of torsional vibrations of human DNA. Materials of the International scientific-practical conference " New science: current state and ways of development"]. Sterlitamak; 2016. ch. III. Russian.

13. Ikhlov BL, Mel'nichenko AV, Oshchepkov AYU. Rezonansnoe pogloshchenie sverkhvysokochastotnogo ehlektromagnitnogo polya molekulami DNK [Resonant absorption of an ultra-high-frequency electromagnetic field by DNA molecules]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25910>. Russian.

14. Kantor CH, SHimmel P. Biofizicheskaya khimiya [Biophysical chemistry]. Moscow: Mir; 1985. CH. 3. Russian.

15. Karnaukhova LI, Tupicyn EN. UF-spektroskopiya biologicheskikh makromolekul [UV-spectroscopy of biological macromolecules]. Saratov: SGUzh; 2002. Russian.

16. Kovaleva NA, Manevich LI, Musienko AI, Savin AV. Nizkochastotnye lokalizovannye kolebaniya dvojnoj spirali DNK [Low-frequency localized vibrations of the DNA double helix]. Moscow: RAN. Institut khimicheskoy fi-ziki; 2009. Russian.

17. Koz'min GV, Egorova VI. Ustojchivost' biocenozov v usloviyakh izmenyayushchikhsya ehlektromagnitnykh svojstv biosfery [Stability of biocenoses in

и радиоэлектроника. 2006. №3. С. 61–72.

18. Крауфорд Ф. Волны. М.: «Наука», 1974. С. 90.

19. Круковская Л.П. Ультрафиолетовое излучение: его биологическая активность. Приемники. URL: <http://window.edu.ru/resource/557/29557/files/spbstu041.pdf>

20. Ландау Л.Д., Лившиц Е.М. Краткий курс теоретической физики. М.: «Наука», 1988, Т. I. С. 101.

21. Льюин Б. Гены. М.: Мир, 1987.

22. Мкртчян Л.Н., Ситько С.П., Шукарян С.Г. О влиянии миллиметрового электромагнитного излучения на опухолевый рост в эксперименте // В сб.: Фундаментальные и прикладные аспекты применения миллиметрового электромагнитного излучения в медицине. I Всесоюзный симпозиум с международным участием. Киев. 10-13 мая 1989 г. Киев, 1989. С. 315–317.

23. Мырзакулов Е.Р., Белисарова Ф.Б., Шайхова Г. Уравнение деформации молекулы ДНК // Вестник национальной академии наук Республики Казахстан. 2008. №5. С. 78–80.

24. Пентин Ю.А., Вилков Л.В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2003.

25. Плетнев С.Д., Девятков Н.Д., Голант М.Б. КВЧ излучение в клинической практике. В сб.: Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Международный симпозиум. Москва, 3-6 октября 1991 г. Москва, 1991. С. 32–42.

26. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: «Наука», 1968. 288 с.

27. Руденко Е.Д., Сабанцев А.В., Швецов А.В., Илатовский А.В., Червякова Д.Б., Григорьев М.Ю., Пе-

conditions of changing electromagnetic properties of the biosphere]. Biomed. tekhnologii i radioelektronika. 2006;3:61-72. Russian.

18. Krauford F. Volny [Waves]. Moscow: «Nauka»; 1974. Russian.

19. Krukovskaya LP. Ul'trafiol'etovoe izluchenie: ego biologicheskaya aktivnost'. Priemniki [Ultraviolet radiation: its biological activity. Receivers]. URL: <http://window.edu.ru/resource/557/29557/files/spbstu041.pdf> Russian.

20. Landau LD, Livshic EM. Kratkij kurs teoreticheskoj fiziki [A brief course in theoretical physics]. Moscow: «Nauka»; 1988. T. I. Russian.

21. L'yuin B. Geny [Genes]. Moscow: Mir; 1987. Russian.

22. Mkrтчyan LN, Sit'ko SP, SHukaryan SG. O vliyaniy millimetrovogo ehlektromagnitnogo izlucheniya na opukholevyj rost v ehksperimente. V sb.: Fundamental'nye i prikladnye aspekty primeneniya millimetrovogo ehlektro-magnitnogo iz-lucheniya v medicine. I Vsesoyuznyj simpozium s mezhdunarodnym uchastiem. Kiev. 10-13 maya 1989 g. [On the effect of millimeter electromagnetic radiation on tumor growth in the experiment. In: Fundamental and applied aspects of the use of millimeter electromagnetic radiation in medicine. I all-Union Symposium with international participation. Kiev. May 10-13, 1989]. Kiev; 1989. Russian.

23. Myrzakulov ER, Belisarova FB, SHajkhova G. Uravnenie deformacii molekuly DNK [The equation of deformation of the DNA molecule]. Vestnik nacional'noj akademii nauk Respubliki Kazakhstan. 2008;5:78-80. Russian.

24. Pentin YUA, Vilkov LV. Fizicheskie metody issledovaniya v khimii [Physical research methods in chemistry]. Moscow: Mir; 2003. Russian.

25. Pletnev SD, Devyatkov ND, Go-lant MB. KVCH izluchenie v kliniche-skoj praktike. V sb.: Millimetrovye volny neteplovoj intensivnosti v medicine. Mezhdunarodnyj simpozium. Moskva, 3-6 oktyabrya 1991 g. [HF radiation in clinical practice. In sat.: Millimeter waves of non-thermal intensity in medicine. International symposium. Moscow, 3-6 October 1991]. Moscow; 1991. Russian.

26. Presman AS. EHlektromagnitnye polya i zhivaya priroda [Electromagnetic fields and wildlife]. Moscow: «Nauka»; 1968. Russian.

27. Rudenko ED, Sabancev AV, SHvecov AV, Ilatovskij AV, CHervyakova DB, Grigor'ev MYU,

тухов М.Г. Анализ молекулярных механизмов растяжений коротких фрагментов двухнитевых ДНК // Научно-технические ведомости СПб политехнического университета. Физико-математические науки. 2011. №4 (134). С. 147–153.

28. Севастьянова Л.А., Потапов С.Л., Адаменко В.Г. Комбинированное воздействие рентгеновского и сверхвысокочастотного излучения на костный мозг // Научные доклады высшей школы, сер. Биологические науки. 1969. Т. 66 (6). С. 46–48.

29. Севастьянова Л.А., Голант М.Б., Зубенкова Э.С. Действие радиоволн миллиметрового диапазона на нормальные ткани и злокачественные новообразования // В сб.: Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине. М.: ИРЭ АН СССР, 1985. С. 37–49.

30. Севастьянова Л.А. Особенности биологического воздействия радиоволн мм диапазона и возможности их использования в медицине // Вестник АМН СССР. 1979. № 2. С. 65–68.

31. Ситько С.П., Мкртчян Л.Н. Введение в квантовую медицину. Киев: «Паттерн», 1994. 147 с.

32. Тарасевич Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. М.: МГУ, 2012. С. 1–54.

33. Цуркан М.В., Собакинская Е.А., Смолянская О.А. Исследование спектра молекулы ДНК в терагерцовой области частот // Научно-технический вестник СПбГУ информационных технологий, механики и оптики. 2012. №1(77). С. 15–18.

34. Цуркан М.В., Собакинская Е.А., Смолянская О.А., Беспалов В.Г., Вакс В.Л., Балбекин Н.С. Исследование спектра молекулы ДНК в терагерцовой области частот // Научно-технический вестник СПбГУ информационных технологий, механики и оптики. 2012. № 1(77). С. 15–19.

35. Alijabbari N., Chen Y., Sizov I., Globus T., Gelmont B. Molecular dynamics modeling of the sub-

Petukhov MG. Analiz molekulyarnykh mekhanizmov rastyazhenij korotkikh fragmentov dvukhnitevykh DNK [Analysis of the molecular mechanisms of stretching of short fragments of DNA]. Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPb politekhnicheskogo universiteta. Fiziko-matematicheskie nauki. 2011;4 (134):147-53. Russian.

28. Sevast'yanova LA, Potapov SL, Adamenko VG. Kombinirovannoe vozdejstvie rentgenovskogo i sverkhvysokochastotnogo izlucheniya na kostnyj mozg [Combined effect of x-ray and microwave radiation on bone marrow]. Nauchnye doklady vysshej shkoly, ser. Biologicheskie nauki. 1969;66 (6):46-8. Russian.

29. Sevast'yanova LA, Golant MB, Zubenkova EHS. Dejstvie radiovoln millimetrovogo diapazona na normal'nye tkani i zlokachestvennye novoobrazovaniya. V sb.: Primenenie millimetrovogo izlucheniya nizkoj intensivnosti v biologii i medicine [Action of millimeter-wave radio waves on normal tissues and malignant neoplasms. In sat: application of low intensity millimeter radiation in biology and medicine]. Moscow: IREH AN SSSR; 1985. Russian.

30. Sevast'yanova LA. Osobennosti biologicheskogo vozdejstviya radiovoln mm diapazona i vozmozhnosti ikh ispol'zovaniya v medicine [Features of the biological effects of radon mm Range and the possibility of their use in medicine]. Vestnik AMN SSSR. 1979;2:65-8. Russian.

31. Sit'ko SP, Mkrтчyan LN. Vvedenie v kvantovuyu medicinu [Introduction to quantum medicine]. Kiev: «Pattern»; 1994. Russian.

32. Tarasevich BN. IK-spektry osnovnykh klassov organicheskikh soedinenij [IR spectra of the main classes of organic compounds]. Moscow: MGU; 2012. Russian.

33. Curkan MV, Sobakinskaya EA, Smolyanskaya OA. Issledovanie spektra molekuly DNK v teragercovoj oblasti chastot [Study of the DNA molecule spectrum in the terahertz frequency region]. Nauchno-tehnicheskij vestnik SPbGU informacionnykh tekhnologij, mekhaniki i optiki. 2012;1(77):15-8. Russian.

34. Curkan MV, Sobakinskaya EA, Smolyanskaya OA, Bespalov VG, Vaks VL, Balbekin NS. Issledovanie spektra molekuly DNK v teragercovoj oblasti chastot [Study of the DNA molecule spectrum in the terahertz frequency region]. Nauchno-tehnicheskij vestnik SPbGU informacionnykh tekhnologij, mekhaniki i optiki. 2012;1(77):15-9. Russian.

35. Alijabbari N, Chen Y, Sizov I, Globus T, Gelmont B. Molecular dynamics modeling of the sub-THz vi-

THz vibrational absorption of thioredoxin from E. coli // J Mol Model. 2012. Vol. 18, Iss. 5. P. 2209–2218. DOI: 10.1007/s00894-011-1238-6.

36. Fisher V.M. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time domain spectroscopy // Phys. Med. Biol. 2002. V. 47. P. 3807–3814.

37. Globus T., Gelmont B. Biological Detection with Terahertz Spectroscopy // In Bioaerosol Detection Technologies, Integrated Analytical Systems. 2014. Chapter 11. Edited by P. Jonsson. DOI: 10.1007/978-1-4419-5582-1_11.

38. Globus T., Gelmont T., Sizov I. Overview of THz spectral characterization for biological identification // In: Biological Identification, 1st Edition. DNA Amplification and Sequencing, Optical Sensing, Lab-On-Chip and Portable Systems. Ed: Schaudies P. Woodhead Publishing, 2014. 470 p.

39. Globus T., Khromova T., Gelmont B., Voolard D., Tamm L.K. Terahertz characterization of dilute solution of DNA // Proc. Of SPIE. 2006. Vol. 6093. P. 609308.1-608309.12.

40. Globus T., Moyer A., Gelmont B., Khromova T., Sizov I., Ferrance J. Sub-terahertz resonance spectroscopy of biological macromolecules and cells // Terahertz Physics, Devices, and Systems VII: Advanced Applications in Industry and Defense. 2013. 87160N doi:10.1117/12.2016108

41. Globus T., Norton M.L., Lvovska M.I., Gregg D.A., Khromova T.B., Gelmont D.L. Reliability Analysis of THz Characterization of Modified and Unmodified Vector Sequences // IEEE Sensors Journal. 2010. Vol.10, №3. P. 410–418.

42. Globus T., Sizov I., Gelmont B. Sub-THz specific relaxation times of hydrogen bond oscillations in E.coli thioredoxin // Molecular dynamics and statistical analysis. Faraday Discuss. 2014. Vol. 171. P. 179–193. DOI: 10.1039/c4fd00029c

43. Globus T., Sizov I., Gelmont B. Terahertz vibrational spectroscopy of E. coli and molecular constituents // Computational modeling and experiment, Advances in Bioscience and Biotechnology. 2013. №4. P. 493–503. DOI: 10.4236/abb.2013.43A065

44. Michaelson S. The Influence of Microwaves on Ionizing Radiation Exposure // Aerospace Medicine. 1963. Vol. 34. P. 111.

45. Powell J.V. Phys. Rev. 1987. V. A-35. P. 3929.

46. Ruggiero M.T., Sibik J., Orlando R., Zeitler J.A.,

brational absorption of thioredoxin from E. coli. J Mol Model. 2012;18(5):2209-18. DOI: 10.1007/s00894-011-1238-6.

36. Fisher VM. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time domain spectroscopy. Phys. Med. Biol. 2002;47:3807-14.

37. Globus T, Gelmont B. Biological Detection with Terahertz Spectroscopy. In Bioaerosol Detection Technologies, Integrated Analytical Systems. 2014. Chapter 11. Edited by P. Jonsson. DOI: 10.1007/978-1-4419-5582-1_11.

38. Globus T, Gelmont T, Sizov I. Overview of THz spectral characterization for biological identification. In: Biological Identification, 1st Edition. DNA Amplification and Sequencing, Optical Sensing, Lab-On-Chip and Portable Systems. Ed: Schaudies P. Woodhead Publishing; 2014.

39. Globus T, Khromova T, Gelmont B, Voolard D, Tamm LK. Terahertz characterization of dilute solution of DNA. Proc. Of SPIE. 2006;6093:609308.1-608309.12.

40. Globus T, Moyer A, Gelmont B, Khromova T, Sizov I, Ferrance J. Sub-terahertz resonance spectroscopy of biological macromolecules and cells. Terahertz Physics, Devices, and Systems VII: Advanced Applications in Industry and Defense. 2013. 87160N doi:10.1117/12.2016108

41. Globus T, Norton ML, Lvovska MI, Gregg DA, Khromova TB, Gelmont DL. Reliability Analysis of THz Characterization of Modified and Unmodified Vector Sequences. IEEE Sensors Journal. 2010;10(3):410-8.

42. Globus T, Sizov I, Gelmont B. Sub-THz specific relaxation times of hydrogen bond oscillations in E.coli thioredoxin. Molecular dynamics and statistical analysis. Faraday Discuss. 2014;171:179-93. DOI: 10.1039/c4fd00029c

43. Globus T, Sizov I, Gelmont B. Terahertz vibrational spectroscopy of E. coli and molecular constituents. Computational modeling and experiment, Advances in Bioscience and Biotechnology. 2013;4:493-503. DOI: 10.4236/abb.2013.43A065

44. Michaelson S. The Influence of Microwaves on Ionizing Radiation Exposure. Aerospace Medicine. 1963;34:111.

45. Powell JV. Phys. Rev. 1987;A-35:3929.

46. Ruggiero MT, Sibik J, Orlando R, Zeitler JA, Kor-

Korter T.M. Measuring the Elasticity of Poly-l-Proline Helices with Terahertz Spectroscopy // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. №55. P. 6877–6881.

47. Semenov M., Bolbukh T., Maleev V. Infrared study of influence of water on DNA stability in dependence of AT/GC composition // *Journal of Mol. Structure.* 1997. V. 408/409. P. 213–217.

48. Sitko S.P., Mkrtchian L.N. Millimeter Electromagnetic Radiation in Experimental and Clinical Oncology // Publishing House, Oncology Research Center of Ministry of Public Health of Republic of Armenia and Scientific Research Center in Kiev, 1991. 31 p.

49. Sitko S.P., Mkrtchian L.N., Derendiaev S. Physics of Alive in Medico-Biological aspects. // *Physics of RI.* 1993. № 1 (1). P. 110–131.

50. Sizov I., Rahman M., Gelmont B., Norton M.L., Globus T. Sub-THz spectroscopic characterization of vibrational modes in artificially designed DNA monocrystal // *Chem. Phys.* 2013. Vol. 425. P. 121–125.

51. Vaks V.L., Semenova A.V., Khodzitsky M.K., Odlyanitskiy E.L., Sedykh E.A., Balya V.K., Smolyanskaya O.A. Gyrotropy and absorption of DNA and amylose at THz frequencies // *International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, IRMMW-THz*, 2016. P. 7758458.

ter T.M. Measuring the Elasticity of Poly-l-Proline Helices with Terahertz Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016;55:6877-81.

47. Semenov M, Bolbukh T, Maleev V. Infrared study of influence of water on DNA stability in dependence of AT/GC composition. *Journal of Mol. Structure.* 1997;408/409:213-7.

48. Sitko SP, Mkrtchian LN. Millimeter Electromagnetic Radiation in Experimental and Clinical Oncology. Publishing House, Oncology Research Center of Ministry of Public Health of Republic of Armenia and Scientific Research Center in Kiev; 1991.

49. Sitko SP, Mkrtchyan LN, Derendyaev S. Physics of living in medical and biological aspects. *Physics of RI.* 1993;1(1):110-31.

50. Sizov I, Rahman M, Gelmont B, Norton ML, Globus T. Sub-THz spectroscopic characterization of vibrational modes in artificially designed DNA monocrystal. *Chem. Phys.* 2013;425:121-5.

51. Vaks VL, Semenova AV, Khodzitsky MK, Odlyanitskiy EL, Sedykh EA, Balya VK, Smolyanskaya OA. Gyrotropy and absorption of DNA and amylose at THz frequencies. *International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, IRMMW-THz*; 2016.

УДК: 616.1-073.65:615.03.001.6

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16033

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРМОМЕТРИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

В.И. ХАРИНА, Т.А. БЕРЕЖНОВА, К.М. РЕЗНИКОВ, А.А. ФИЛИН

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты экспериментального обоснования применения способа мониторинга действия лекарственных средств путем ежесекундной регистрации разности температур между биологически активной точкой и интактной зоной кожи при лечении доксорубициновой кардиомиопатии. В качестве методологической основы способа выбрано изучение температурных колебаний биологически активных точек, описанных с помощью 16 специально разработанных показателей, позволяющих оценивать состояние акупунктурного меридиана и регуляторных процессов организма при развитии патологии и на протяжении ее лечения. Оценивались также параметры ЭКГ и проводилось морфологическое исследование. Показано, что динамика показателей дифференциальной термометрии идет параллельно с изменениями параметров ЭКГ и морфологической картины. При лечении животных с доксорубициновой кардиомиопатией милдронатом на 14 сутки показатели дифференциальной термометрии не отличались от исходных значений, принятых за условную норму, в отличие от показателей животных контрольной группы, которые оставались на достоверно низком уровне. Таким образом, представленные нами данные позволяют предполагать, что специфические изменения показателей дифференциальной термометрии могут быть критерием оценки развития патологического состояния и эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: мониторинг действия лекарств, акупунктурная термометрия, биологически активные точки, доксорубицин, кардиомиопатия, милдронат.

Актуальность. Разработка способа оценки действия лекарственных средств в реальном времени является актуальной задачей, так как позволит выявить достаточность дозы, установить время выраженности действия и длительность эффекта того или иного препарата. На сегодняшний день лишь некоторые методы позволяют производить оценку проводимой фармакотерапии в реальном времени (параметры АД, глюкозы крови, показатели свертывающей системы крови), большинство же методов дают отсроченную информацию и не позволяют вовремя оценить эффективность и скорректировать лечение. При проведении фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний данная проблема стоит наиболее остро, поскольку смертность от них до сих пор занимает лидирующее место [1]. Болезни сердечно-сосудистой системы не всегда выступают как первичный патологический процесс, также они развиваются как осложнение применения химиотерапевтических препаратов. В частности, важным побочным эффектом является кардиотоксичность некоторых противоопухолевых препаратов и лучевые поражения сердца [7]. Этот факт ставит перед врачами новую задачу – своевременное выявление осложнений, и их эффективное лечение.

Одним из направлений, позволяющих оценивать состояние внутренних органов в режиме реального времени выступают методы акупунктурной диагностики [2,10]. Так, имеются данные, подтверждающие возможность проводить оценку действия лекарственных средств на основе электрических и температурных параметров биологически активных точек (БАТ), что позволяет оценивать регуляторные процессы организма при патологии и лечении [5,11]. Таким образом, опираясь на эти данные, представляется возможным использование акупунктурной термометрии для оценки проводимого лечения патологий сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования – обосновать возможность применения способа мониторинга действия лекарственных средств методом дифференциальной термометрии БАТ для оценки фармакотерапии кардиотоксичности, вызванной доксорубицином.

Материалы и методы исследования. Рандомизированное проспективное исследование проводилось на 20 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3,5-4,2 кг с соблюдением всех этических и деонтологических норм работы с лабораторными животными [12]. Кардиомиопатию (КМП) моделировали фармакологическим путем – введением доксорубицина

1 раз в неделю в краевую вену уха, из расчета 2 мг на 1 кг, четырехкратно [13]. Модель доксорубициновой кардиомиопатии воспроизводит основные метаболические и морфофункциональные изменения, характерные для дилатационной кардиомиопатии [6]. Все животные после моделирования КМП были разделены на 2 группы. Простую рандомизацию осуществляли на основании таблицы случайных чисел. Первая группа – опытная (10 животных), в которой для лечения КМП ежедневно в/м в течение 14 дней вводился милдронат в дозе 15 мг на 1 кг. Вторая группа – контрольная (10 животных), которым ежедневно в/м в течение 14 дней вводили воду для инъекций в эквивалентной милдронату дозе. Животные наблюдались ежедневно и взвешивались еженедельно.

Для записи температурных колебаний использовали устройство регистрации биопотенциалов и температуры БАТ, включающего дифференциальную термопару с термоэлектрическим усилителем постоянного тока и блок цифровой регистрации термограммы (патент на полезную модель № 134028). В качестве методологической основы анализа разности температур выступал математический анализ ритма сердца Р.М. Баевского [3]. Основной датчик термопары накладывался на БАТ, второй – на интактную область кожи, избегая сосудов, на расстоянии 1-1,5 см. В эксперименте исследовалась БАТ меридиана сердца, расположенная на ухе кролика [4]. Термометрию производили всем кроликам, в одно и то же время суток, в течение 120 секунд, в следующем порядке: до начала эксперимента, на 1 сутки после введения последней дозы доксорубицина, на 7 сутки и 14 сутки. Полученные данные сравнивались с исходными значениями, регистрируемыми до начала эксперимента и принятыми за условную норму, в пределах одной группы.

Дальнейший анализ полученных данных включал оценку функционирования меридиана. Для этого производили описание термограмм по 16 показателям дифференциальной термометрии БАТ, с использованием специально разработанной программы, зарегистрированной в Реестре программ для ЭВМ (свидетельство № 2011611929 от 2.03.2011). По этим параметрам можно оценивать процесс формирования регуляторных воздействий в реальном времени и тем самым иметь представление о действии лекарственных средств [9]. Основные показатели дифференциальной термометрии БАТ:

1 – *общее количество флуктуаций I и II типа* (ОКПО). Увеличение показателя указывает на

повышение интенсивности регуляторных воздействий.

2 – *общее количество флуктуаций I и II типа в 1 минуту* (КПО/мин). Увеличение показателя указывает на повышение интенсивности регуляторных воздействий в 1 мин.

3 – *количество флуктуаций I типа в 1 минуту* (КП/мин). Увеличение показателя указывает на повышение интенсивности регуляторных воздействий I типа в 1 мин.

7 – *длительность флуктуаций II типа 1 минуту* (ДО/мин). Увеличение показателя указывает на повышение продолжительности регуляторных воздействий II типа в 1 мин.

14 – *длительность отсутствия флуктуаций за 1 мин* (ДГС/мин). Отсутствие гетерогенности регуляторных воздействий по длительности. Увеличение показателя указывает на снижение интенсивности регуляторных воздействий.

16 – *процент длительности флуктуаций в течение 120 с* (ДФ/2мин). Показатель дает представление о доле регуляторных воздействий, произошедших за 2 мин.

Одновременно с записью ΔT БАТ всем кроликам производили регистрацию ЭКГ в 3-х стандартных отведения (I, II, III). Оценивали: ЧСС, продолжительность интервала PQ; наличие и характер нарушений ритма и реполяризации. Выделяли 3 степени изменения ЭКГ: I – снижение вольтажа зубцов R и/или T, II – инверсия зубца T, III – элевация сегмента ST и/или появление патологического зубца Q.

По окончании эксперимента, после эвтаназии животных под обязательным эфирным наркозом, производили взятие фрагментов левого желудочка сердца с последующей фиксацией их в нейтральном растворе 10% формалина. Спустя 24-48 часов биоматериал подвергался стандартной процедуре пробоподготовки для заливки биообразцов в парафин. На последующем этапе производилась окраска полученных срезов гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты детально изучались под светооптическим бинокулярным микроскопом. Также определялось соотношение диаметра капилляров к толщине кардиомиоцитов – полученный коэффициент позволяет оценить динамику морфологических изменений в миокарде.

Животные, которые спонтанно умерли во время исследования, не были включены в анализ данных. Статистическая обработка количественных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических

критериев. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента 2 кролика контрольной группы, получавших воду для инъекций, спонтанно умерли, полученные от этих животных данные были исключены из анализа. Проанализировав полученные данные, оказалось, что на протяжении всего эксперимента отмечались колебания (флуктуации) разности температур между БАТ и интактной зоной кожи, как в положительную от изолинии (стационарная разность температур) сторону (I тип), так и в отрицательную (II тип). В обеих группах при развитии кардиомиопатии, вызванной введением доксорубицина, большинство показателей ΔT БАТ (1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 7-й и 16-й) снижались на 21% ($p < 0,05$) и более. На фоне общей тенденции к уменьшению показателей ΔT БАТ показатель ДГС/мин (14) увеличивался более чем на 20% ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Основные показатели дифференциальной термометрии БАТ меридиана сердца кроликов контрольной группы при доксорубициновой КМП и в процессе ее лечения ($n=8, M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа			
	Исходные значения	КМП - 1 сутки	7 сутки	14 сутки
1	36,75±1,45	28,25±1,15*	27,43±1,87*	30,5±1,69
2	18,38±0,72	14,13±0,57*	13,71±0,93*	15,25±0,85
3	9,15±0,36	7,21±0,81*	6,37±0,54*	7,48±0,38*
7	9,33±0,46	6,91±0,63*	7,47±0,43*	6,29±0,72*
14	38,25±1,45	46,52±1,05*	47,57±1,87*	44,5±1,69
16	31,32±1,7	25,05±1,77*	24,65±1,42*	22,79±1,18*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению 1-ми сутками

Таким образом, полученные данные указывают на спад процессов функционирования меридиана, а значит, происходит снижение интенсивности регуляторных процессов в ответ на развитие КМП, вызванной введением доксорубицина.

На 7-е сутки в опытной группе в ответ на введении животным с КМП милдроната, наблюдался рост большинства показателей дифференциальной термометрии БАТ относительно исходных значений, принятых за условную норму, на 25% ($p < 0,05$) и более, к ним относились: ОКПО (1), КПО/мин (2), КП/мин (3), ДП/мин (6), ДО/мин (7) и %ДФ/2мин (16) (табл. 2). По сравнению со значениями, полученными до лечения КМП рост показателей был выражен значительно, отмечалось увели-

чение аналогичных показателей на 50% ($p < 0,05$) и более (табл. 2). Наиболее информативным оказался 3-й показатель – количество флуктуаций I типа в 1 минуту, он увеличивался более чем на 70% ($p < 0,05$). 14-й показатель (ДГС/мин) увеличивался более чем на 20% ($p < 0,05$) относительно исходных значений и на 57% ($p < 0,05$) относительно значений, полученных до лечения КМП.

Таблица 2

Основные показатели дифференциальной термометрии БАТ меридиана сердца кроликов опытной группы при доксорубициновой КМП и в процессе ее лечения ($n=10, M \pm m$)

Показатели	Опытная группа			
	Исходные значения	КМП - 1 сутки	7 сутки	14 сутки
1	36,88±2,11	29,13±2,02*	46,75±3,22*#	36,13±2,25#
2	18,44±1,06	14,56±1,01*	23,38±1,61*#	18,06±1,12#
3	9,11±0,61	6,95±0,6*	11,9±1,12*#	8,78±0,5#
7	10,23±0,73	7,29±1*	11,75±0,89*#	8,34±0,48*#
14	38,19±2,24	45,49±1,93*	28,37±3,14*#	38,67±2,53#
16	33,04±2,12	25,13±3,14*	39,5±3,09*#	26,75±2,02*#

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению 1-ми сутками

Очевидно, что при введении милдроната в процессе лечения КМП происходит увеличение флуктуаций в течение 120 секунд, можно предположить, что это обусловлено активацией процессов функционирования меридиана и увеличением интенсивности регуляторных воздействий.

В контрольной группе животных с КМП, напротив, отмечалась дальнейшее снижение показателей на 7-е сутки относительно исходного уровня, принятого за условную норму. Снижались ОКПО (1), КПО/мин (2), КП/мин (3), КО/мин (4), ДО/мин (7) и %ДФ/2мин (16) более чем на 20% ($p < 0,05$). Исключение составил ДГС/мин (14), который, напротив, увеличивался на 24% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Следовательно, уменьшение количества и длительности флуктуаций в течение 120 секунд свидетельствуют о том, что интенсивность функционирования меридиана снижается, так же как и интенсивность процессов регуляции при введении воды для инъекций животным с КМП.

На 14-е сутки лечения в опытной группе показатели ΔT БАТ возвращались к исходным значениям, принятым за условную норму, а по показателям ОКПО (1), КПО/мин (2), КП/мин (3) возрастали более чем на 24% ($p < 0,05$) относительно значений полученных до лечения КМП (табл. 2). Показатель ДГС/мин (14), наоборот, –

увеличивался. В контрольной группе животных показатели ΔT БАТ были все еще ниже исходных (табл. 1). Показатели КП/мин (3) и ДО/мин (7) достоверно снижались на 18 и 32 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2). Можно заключить, что на 14 сутки после развития доксорубициновой КМА на фоне введения воды для инъекций отмечается истощение процессов регуляции и снижение функционирования меридиана, а при введении милдроната процессы функционирования меридиана и интенсивность регуляторных воздействий восстанавливаются и приближаются к уровню здоровых животных.

На данном этапе нами были выявлены наиболее лабильные показатели: 1 (ОКПО), 2 (КПО/мин), 3 (КП/мин), 7 (ДО/мин), 14 (ДГС/мин) и 16 (%ДВ/2 мин).

Анализ ЭКГ животных обеих групп установил, что при развитии доксорубициновой КМП ЧСС значительно повышалась – в контрольной группе на 20% ($p < 0,05$), в опытной на 17% ($p < 0,05$). В контрольной группе на 7 и 14 сутки ЧСС увеличивалась на 22% ($p < 0,05$) и 16% соответственно ($p < 0,05$), относительно исходного уровня, принятого за условную норму. В опытной группе на 7 сутки ЧСС превышала на 15% ($p < 0,05$) исходный уровень, на 14 сутки достоверно от него не отличалась (табл. 3).

Таблица 3

Параметров ЧСС при моделировании доксорубициновой КМП у кроликов и в процессе ее лечения ($M \pm m$)

	Исходные значения	КМП- 1 сутки	7 сутки	14 сутки
Контрольная группа	240±7	285±15*	289±8,5*	275±12*
Опытная группа	236±8,3	277,5±11*	272±14*	245±8

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем

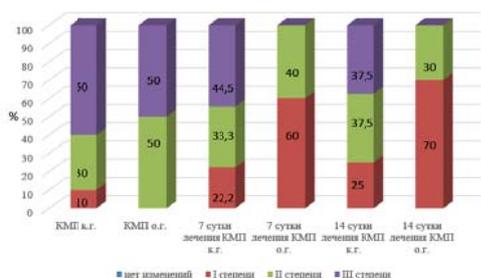


Рис. 1. Изменения ЭКГ при моделировании доксорубициновой КМП у кроликов и в процессе ее лечения (в % к исходным показателям). Примечание: в.г. – контрольная группа; о.г. – опытная группа

При развитии доксорубициновой КМП в обеих группах преобладало повреждение миокарда III степени. В дальнейшем, при введении воды для инъекций, преобладающим на 7 сутки оставалось повреждение III степени, на 14 сутки повреждение III степени наблюдалось у 1/3 животных. В опытной группе на 7 и 14 сутки преобладало повреждение миокарда I степени, при этом повреждение III степени не наблюдалось вовсе (рис. 1).

Таким образом, введение доксорубицина приводит к развитию изменений, характерных для кардиомиопатии. Введение милдроната течение 14 дней после последнего введения доксорубицина способствует снижению развития тахикардии и позволяет ограничить поражение миокарда.

При проведении морфологического исследования в миокарде кроликов контрольной группы преимущественно преобладали выраженные дистрофические, очаговые некробиотические изменения (рис. 2. А.). Однако, на фоне 14-дневного периода после отмены доксорубицина нарастали компенсаторно-приспособительные процессы, проявляющиеся, в первую очередь, в гипертрофии кардиомиоцитов. Коэффициент соотношения диаметра капилляров к толщине кардиомиоцитов составляет 0,48, что несколько ниже, чем у интактных животных, что объективно указывает на нарастающие приспособительные реакции.

У животных опытной группы выявлены наименее выраженные изменения в ткани миокарда, по сравнению с контрольной группой. Самыми частыми морфологическими изменениями явились дистрофические явления и очаговый отек миокарда (рис. 2. Б). В этой группе значительно нарастает гипертрофия миокарда, достигая максимальных значений среди исследованных групп (включая здоровых животных). При этом вырастает не только средняя толщина кардиомиоцита, но и максимальная толщина. При этом несколько увеличивается и диаметр капилляров. Коэффициент соотношения диаметра капилляров к толщине кардиомиоцитов составил 0,46, что достоверно ниже, чем у животных контрольной группы и интактных животных. Однако, это следует рассматривать, как доказательство проявления наиболее выраженных приспособительных реакций, когда проводимое лечение приводит не только к минимизации структурных изменений, но и к увеличению объема функционирующей ткани. Сосудистое русло (диаметр капилляров) не может так быстро реагировать на увеличение объема

миокарда, для оценки этих процессов необходимо исследовать отдаленные результаты.

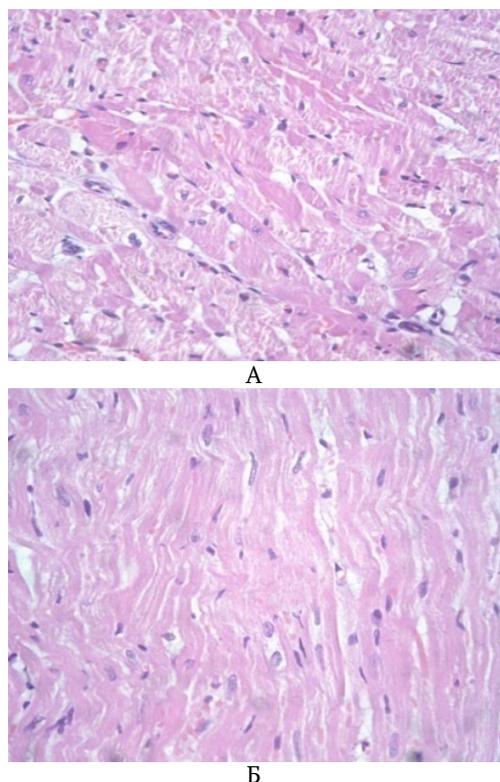


Рис. 2. Состояние миокарда левого желудочка животных контрольной и опытной групп на 14 сутки лечения. А – контрольная группа (кардиомиоциты в состоянии дистрофии, отдельные кардиомиоциты гипертрофированы). Гематоксилин-эозин, $\times 100$. Б – опытная группа (несмотря на дистрофические изменения, поперечная исчерченность сохранена). Гематоксилин-эозин, $\times 100$

Таким образом, введение доксирубина приводит к тяжелым, некоронарогенным изменениям в миокарде левого желудочка, что по сути является искусственной моделью такого тяжелого состояния, как КМП. Применение милдроната в качестве средства терапии, приводит к значительным благоприятным изменениям в ткани сердца, усилению компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов.

При проведении анализа экспериментальных данных, становится очевиден параллелизм

динамики параметров дифференциальной термометрии БАТ, ЭКГ и морфологической картины в процессе формирования и лечения доксорубициновой КМП. Следовательно, можно предположить, что положительной динамике восстановления миокарда в процессе лечения отвечает активация функционирования меридиана, определяемая по увеличению значений показателей ОКПО, КПО/мин, КП/мин, ДО/мин, а также снижению ДГС/мин на 7-е сутки, и в дальнейшем, с возвращением значений данных показателей к нормальным на 14-е сутки. Снижение активности функционирования меридиана, определяемой по уменьшению значений показателей ОКПО, КПО/мин, КП/мин, ДО/мин, а также увеличению ДГС/мин на 7-е сутки и далее на 14-е сутки, напротив, может свидетельствовать о незначительных восстановительных явлениях в миокарде в процессе лечения.

Таким образом, исходя из концепции, рассматриваемой в работах К.М. Резникова [8] о мгновенной передаче информации по многоканальной рецепторно-информационной системе между всеми клетками организма, включающей акупунктурные меридианы, можно предположить, что изменения показателей дифференциальной термометрии БАТ могут быть следствием физиологических и морфологических перестроек в миокарде в ответ на патологическое состояние – доксорубициновую КМП и проводимую лекарственную терапию.

Выводы:

1. Доксорубин в кумулятивной дозе 8 мг/кг вызывает развитие кардиотоксичности.
2. Введение милдроната в течение 14 дней позволяет ограничить повреждение миокарда, полученного вследствие введения доксорубицина, и снизить клинические проявления кардиотоксичности.

Специфические изменения показателей дифференциальной термометрии могут быть критерием оценки развития кардиотоксичности, вызванной доксорубицином и эффективности проводимого лечения.

DIFFERENTIAL THERMOMETRY IN THE ESTIMATION OF THE EFFICACY OF PHARMACOTHERAPY OF DOXORUBICINE CARDIOMYOPATHY IN EXPERIMENT

V.I. KHARINA, T.A. BEREZHNOVA, K.M. REZNIKOV, A.A. FILIN

Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, 10 Studencheskaya Str., Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The article presents the results of experimental validation of application of the method of monitoring of the effects of drugs every second through registration of the temperature difference between

the biologically active point (BAP) and the intact area of the skin in the treatment doxorubicinol cardiomyopathy. As a methodological basis of the method selected to study temperature fluctuations of biologically active points described by 16 special constructions developed indicators to assess the condition of the acupuncture meridian and regulatory processes of the organism in the development of disease and during its treatment. It was also evaluated the ECG parameters and carried out a morphological study. It is shown that the dynamics of the indicators of differential thermometry BAP is in parallel with the changes of ECG parameters and morphological patterns. In the treatment of animals with doxorubicinic cardiomyopathy by means of the mildronate at day 14, the differential thermometry indices did not differ from the initial values accepted for the conditional norm, in contrast to the parameters of the control group animals, which remained at a reliably low level. Thus, the presented data suggest that specific changes in the indices of differential thermometry can be a criterion for evaluating the development of pathological conditions and the effectiveness of treatment.

Keywords: drug monitoring, acupuncture thermometry, biologically active points, doxorubicin, cardiomyopathy, mildronate.

Литература

1. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова [и др.]. // Российский кардиологический журнал. 2012. № 5. С. 6–11.
2. Бойцов И.В. Диагностика функциональных систем в современной пунктурной рефлексотерапии // Рефлексология. 2007. № 3/4. С. 50–55.
3. Булатецкий С.В., Бяловский Ю.Ю., Воронин Р.М., Глушкова Е.П. Применение математического анализа ритма сердца в оценке и прогнозировании функционального состояния // Центральный научный вестник. 2016. Т. 1. № 12. С. 3–6.
4. Казеев Г.В. Ветеринарная акупунктура. М.: РИО РГАЗУ, 2000. 398 с.
5. Лаптева В.И., Резников К.М., Борисова Е.А. Клиническое обоснование применения метода дифференциальной термометрии биологически активных точек для оценки действия жидкости с отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. 2014. № 11 (182). С. 87–92.
6. Семенов Д.Е. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротической элиминации кардиомиоцитов // Бюллетень экспериментальной биол. и медици-

References

1. SHal'nova SA, et al. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevanij v 12 regionakh rossijskoj federacii, uchastvuyushchikh v issledovanii «ehpidemiologiya serdechno-sosudistykh zabolevanij v razlichnykh regionakh Rossii» [analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia"]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012;5(97):6-11. Russian.
2. Bojcov IV. Diagnostika funkcional'nykh sistem v sovremennoj punkturoj refleksoterapii [Diagnosis of functional systems in modern puncture reflexology]. Refleksologiya. 2007;3/4:50-5. Russian.
3. Bulateckij SV, Byalovskij YUYU, Voronin RM, Glushkova EP. Primenenie matematicheskogo analiza ritma serdca v ocenke i prognozirovanii funkcional'nogo sostoyaniya [Application of mathematical analysis of heart rate in evaluation and prediction of functional state]. Central'nyj nauchnyj vestnik. 2016;1(12):3-6. Russian.
4. Kazeev GV. Veterinarnaya akupunktura [Veterinary acupuncture]. Moscow: RIO RGAZU; 2000. Russian.
5. Lapteva VI, Reznikov KM, Borisova EA. Klinicheskoe obosnovanie primeneniya metoda differentsial'noj termometrii biologicheskii aktivnykh tochek dlya ocenki dejstviya zhidkosti s otricatel'nyim oksiditel'no-vosstanovitel'nyim potencialom [Clinical justification of application of the method of differential thermometry of biologically active points for the evaluation of the action of a liquid with a negative oxidation-reduction potential]. Nauch. vedomosti Belgorod.gos. un-ta. Ser. Medicina. Farmaciya. 2014;11(182):87-92. Russian.
6. Semenov DE. Osobennosti antraciklinovoj modeli kardiomiopatii: snizhenie sinteza belka, narushenie vnutrikletочноj regeneracii i beznekroticheskoy ehliminacii kardiomiocitov [Features of the anthracycline model of cardiomyopathy: reduced protein syn-

ны. 2001. Т.131, № 5. С. 594–599.

7. Поражение сердца при лечении современными протипроотивоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами / Е.И. Емелина [и др.] // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2, №2. С. 152–160.

8. Резников К.М., Борисова Е.А. Концепция генерализованной рецепторно-информационной системы организма // Традиц. Медицина. 2012. Т. 31, № 4. С. 52–55.

9. Резников К.М., Борисова Е.А., Лаптева В.И., Глотов А.И. Показатели дифференциальной термограммы биологически активных точек для оценки действия лекарственных средств // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-3. С. 577–582.

10. Самохин А.В., Готовский Ю.В. Электропунктурная диагностика и терапия по методу Р. Фолля. 6-е изд. М.: ИМЕДИС, 2012. 480 с.

11. Федоров Б.А. Анализ динамики температурных показателей БАТ больных депрессией при назначении amitriptilina // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии: сб. науч. тр. Воронеж, 2001. Вып. 3. С. 119–122.

12. Этические, деонтологические и методологические вопросы проведения работ и доклинических исследований на лабораторных животных: учеб. пособие для врачей, интернов, аспирантов, ординаторов, студентов мед. и фармацевт. вузов / М.В. Покровский [и др.]. Белгород: ИПК НИУ БЕЛГУ, 2011. 88 с.

13. Oxidative stress markers may not be early markers of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rabbits / Lai Renchun [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. 2011. N 2. P. 947–950.

thesis, impaired intracellular regeneration and non-necrotic elimination of cardiomyocytes]. Byulleten' ehksperimental'noj biol. i mediciny. 2001;131(5):594-9. Russian.

7. Emelina EI, et al. Porazhenie serdca pri lechenii sovremennymi protivoopukhlevymi preparatami i luchevye povrezhdeniya serdca u bol'nykh s limfomami [Heart damage in the treatment of modern anti-cancer drugs and radiation damage to the heart in patients with lymphomas]. Klinicheskaya onkogematologiya. 2009;2(2):152-60. Russian.

8. Reznikov KM, Borisova EA. Konceptiya generalizovannoy receptorno-informacionnoy sistemy organizma [The concept of generalized receptor information system of the organism]. Tradic. Medicina. 2012;31(4):52-5. Russian.

9. Reznikov KM, Borisova EA, Lapteva VI, Glotov AI. Pokazateli differencial'noj termo-grammy biologicheski aktivnykh toчек dlya ocenki dejstviya lekarstvennykh sredstv [Indicators of the differential thermogram of biologically active points for the evaluation of the action of drugs]. Fundamental'nye issledovaniya. 2015;1-3:577-82. Russian.

10. Samokhin AB, Gotovskiy YUV. EHlektropunktur-naya diagnostika i terapiya po metodu R. Follya. 6-e izd. [Electropuncture diagnostics and therapy by R. Voll's method. 6th ed]. Moscow: IMEDIS; 2012. Russian.

11. Fedorov BA. Analiz dinamiki temperatur-nykh pokazatelej BAT bol'nykh depressiej pri naznachenii amitriptilina. Aktual'nye voprosy psikhiiatrii, narkologii i medicinskoj psikhologii: sb. nauch. tr [Analysis of the dynamics of temperature parameters of BATS in patients with depression in the appointment of amitriptyline. Topical issues of psychiatry, narcology and medical psychology: collection of scientific works]. Voronezh; 2001. Vyp. 3. Russian.

12. Pokrovskij MV, et al. EHticheskie, deontologicheskie i metodologicheskie voprosy provedeniya rabot i doklinicheskikh issledovanie na laboratornykh zhivotnykh: ucheb.posobie dlya vrachej, internov, aspirantov, ordinatorov, studentov med. i farmacevt. vuzov [Ethical, deontological and methodological issues of work and preclinical studies on laboratory animals: studies manual for doctors, interns, graduate students, residents, students of medical and pharmaceutical universities]. Belgorod: IPK NIU BELGU; 2011. Russian.

13. Lai Renchun, et al. Oxidative stress markers may not be early markers of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rabbits. Experimental and therapeutic medicine. 2011;2:947-50.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОЛЬНОГО ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННОГО ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЧЕЛОВЕКА

С.Я. КЛАССИНА, Н.А. ФУДИН

ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия, тел.: +7 (905) 547-62-34, e-mail: klassina@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению влияния произвольного гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими нагрузками на кардиореспираторные показатели человека.

В обследовании приняли участие 18 юношей-добровольцев, регулярно занимавшихся физической культурой. Испытуемые были разделены на 2 группы: основную (12 человек) и контрольную (6 человек). Обучение методике гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими упражнениями проводили 2 раза в неделю по 60 мин в течение 5 недель только у испытуемых основной группы. До и после обучения методике гиповентиляционного дыхания все испытуемые принимали участие в 2-х однократных обследованиях, где им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре (мощность 160 Вт) до отказа. Состояние испытуемых исследовали в покое и при нагрузочном тестировании. Регистрировали ЭКГ, пневмограмму и объемные показатели внешнего дыхания. Измеряли уровень насыщения артериальной крови кислородом.

Показано, что методика гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими упражнениями способствовала усилению симпатических влияний на сердце, интенсификации функции кровообращения и дыхания, однако оптимизации дыхания не происходило, поскольку повышалась легочная вентиляция. Достоверно повышалось насыщение артериальной крови кислородом. Полагаем, что все это обусловлено введением в методику гиповентиляционного дыхания дополнительного гипоксического стимула – физических упражнений, который может быть использован для повышения физической работоспособности в спорте высших достижений.

Ключевые слова: спорт, физическая работа до отказа, гиповентиляционные тренировки в сочетании с физическими упражнениями.

Известно, что обучение человека произвольному гиповентиляционному дыханию (ГВД) посредством изменения его паттерна, формирует у него новый динамический стереотип дыхания [3,4]. Установлено, что ГВД повышает устойчивость к вентиляторной и двигательной гипоксии, снижает частоту и минутный объем дыхания, делая его более «экономичным», а также активизирует систему кровообращения, что, в конечном итоге, обуславливает выраженное повышение физической работоспособности человека [5]. Методика ГВД в сочетании с физическими упражнениями является новой комплексной методикой, оказывающей выраженное влияние на кардиореспираторную систему человека.

Цель исследования – изучение влияния произвольного гиповентиляционного дыхания в сочетании с физическими нагрузками на кардиореспираторные показатели человека.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 18 практически здоровых добровольцев, лиц мужского пола, в

возрасте 18-19 лет, регулярно занимающихся физической культурой. Испытуемые были разделены на 2 группы: основную (осн) – 12 человек, которые в течение 5 недель обучались ГВД в сочетании с физическими упражнениями и контрольную (контр) – 6 человек, которые не обучались этой методике. При этом все обследуемые были заблаговременно проинформированы о характере предлагаемого эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

Обучение методике ГВД в сочетании с физическими упражнениями проводили только у испытуемых основной группы 2 раза в неделю по 60 мин в течение 5 недель. При этом сначала на фоне задержки дыхания на вдохе испытуемые выполняли приседания до отказа, затем следовало 15-минутное обучение самой методике ГВД.

После 2-х минутного отдыха приседания до отказа и 15-минутное обучение ГВД повто-

ряли снова (рис. 1).

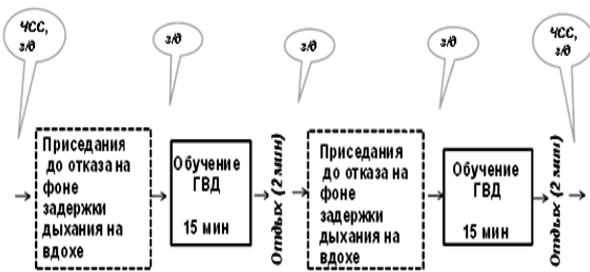


Рис. 1. Схема обучения испытуемых основной группы методике ГВД в сочетании с физическими упражнениями

В основе обучения ГВД лежали дыхательные тренировки по схеме: вдох – 1,2 с, выдох – 1,5 с, пауза после выдоха – (7-10 с), направленные на формирование у испытуемого уреженного дыхания. Обучение происходило на основе словесной инструкции. В остальные дни испытуемые закрепляли навыки ГВД самостоятельно, делая по 3 максимальных задержки дыхания на вдохе 3 раза в сутки (утром, в полдень и вечером).

До и после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями испытуемые основной и контрольной групп принимали участие в 2-х однотипных обследованиях, где им было предложено выполнить нагрузочное тестирование на велоэргометре до отказа (мощность нагрузки – 160 Вт). Первое обследование проводили до обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями, второе – после обучения испытуемых основной группы методике ГВД в сочетании с физическими упражнениями. Для оценки влияния ГВД в сочетании с физическими упражнениями на кардиореспираторные показатели проведен сравнительный анализ вегетативных показателей в исходных состояниях до и после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями.

Для нагрузочного тестирования был использован велоэргометр «Sports Art 5005», а само тестирование велось под контролем электрокардиографии (ЭКГ) и пневмографии (компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр-8», «Нейрософт», Иваново). ЭКГ регистрировали в I стандартном отведении и отведении «V5». На основе анализа ЭКГ и пневмограммы оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и частоту дыхания (ЧД, 1/мин), проводили спектральный анализ ЭКГ [1,6]. Кроме того, в исходных состояниях измеряли АД (мм

рт. ст) по методу Короткова и параметры внешнего дыхания: жизненную емкость легких – ЖЕЛ (л), форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ (л), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ1 (л) с использованием портативного спирометра «SP-1». Измеряли уровень сатурации артериальной крови кислородом ($SaO_2, \%$) с помощью пальцевого пульсоксиметра. Расчетным путем оценивали УОК (мл) и МОК (л/мин) [2].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев. Достоверность различия одноименных показателей определяли на основе критерия Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. На рис. 2 представлены средние значения относительной спектральной мощности дыхательных волн (%HF) в структуре кардиоритма, позволяющие судить об активности дыхательного центра продолговатого мозга.

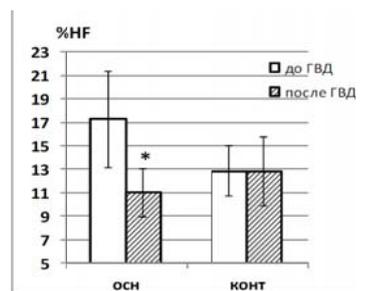


Рис. 2. Средние значения относительной спектральной мощности дыхательных волн (%HF) в структуре кардиоритма у лиц основной (осн) и контрольной (контр) групп до обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями (белые столбики) и после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями (заштрихованные столбики). Обозначения: * – $p < 0,05$ – достоверность различия показателя у испытуемых основной и контрольной групп до и после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями

Из рисунка видно, что у испытуемых основной группы сразу после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями достоверно снизился показатель %HF, что однозначно свидетельствует в пользу усиления у них симпатических влияний на сердце. Испытуемые контрольной группы (контр) не обучались ГВД, а потому этот показатель у них не изменился. Таким образом, обучение ГВД в сочетании с физическими упражнениями способствует усилению симпатических влияний.

Проведен анализ влияния ГВД в сочетании с физическими упражнениями на ЧСС и показатели гемодинамики (рис. 3 а-в).

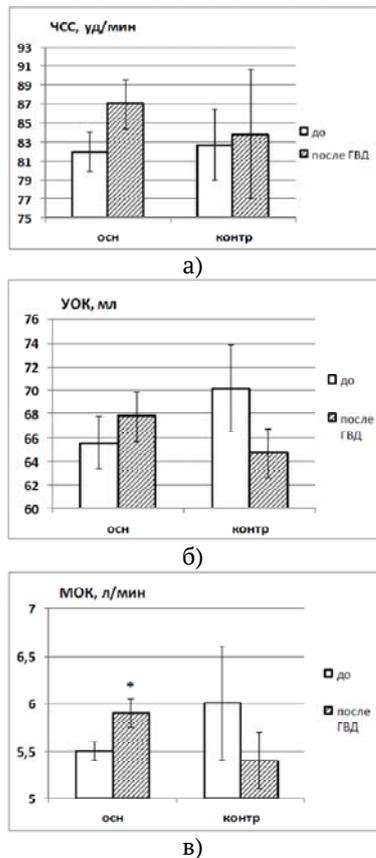


Рис. 3. Средние значения показателей системы кровообращения (ЧСС, уд/мин; УОК, мл; МОК, л/мин) у испытуемых основной (осн) и контрольной (контр) групп до (белые столбики) и после (заштрихованные столбики) обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями. Обозначения: * – $p < 0,05$ – достоверность различия показателя у испытуемых основной и контрольной групп до и после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями

Видно, что по сравнению с испытуемыми контрольной группы у лиц основной группы после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями отмечается тенденция к росту ЧСС (рис. 3а), ударного объема крови (УОК, рис. 3б), значимое повышение минутного объема кровообращения (МОК, $p < 0,05$, рис.3в). Показано, что после обучения ГВД уровень насыщения артериальной крови кислородом у испытуемых основной группы повышался с $95,6 \pm 0,7$ до $97,3 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), в то время как у лиц контрольной группы этот показатель оставался неизменным. Все эти изменения позволяют говорить об активации системы кровообра-

щения после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями у лиц основной группы.

Проведен анализ влияния ГВД в сочетании с физическими упражнениями на ритм дыхания и показатели спирометрии (рис. 4).

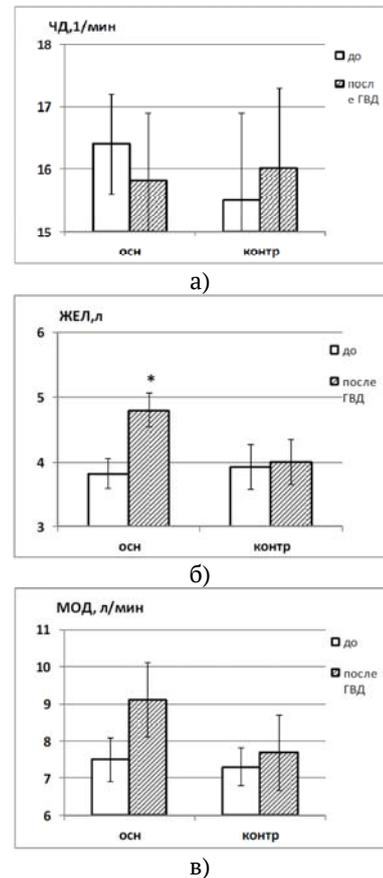


Рис. 4. Влияние ГВД и физических упражнений на показатели спирометрии

Из рисунков видно, что по сравнению с испытуемыми контрольной группы у лиц основной группы после обучения ГВД в сочетании с физическими упражнениями отмечается тенденция к снижению ЧД (рис. 4а), значимому росту жизненной емкости легких (ЖЕЛ, $p < 0,05$) (рис. 4б) и тенденция к росту минутного объема дыхания (МОД, рис. 4в). Все это свидетельствует в пользу усиления легочной вентиляции. Таким образом, на фоне усиления симпатических влияний активируется кровообращение и дыхание, однако оптимизации дыхания не происходит, поскольку достоверно повышается ЖЕЛ, а следовательно, увеличивается легочная вентиляция. Полагаем, что причиной повышения легочной вентиляции у лиц основной группы является введение в методику обучения ГВД дополнительного гипоксического стимула – физических упражнений.

Заключение. Методика ГВД в сочетании с физическими упражнениями способствует усилению симпатических влияний на сердце, интенсификации функции кровообращения и дыхания, однако оптимизации дыхания не происходит, поскольку растет легочная вентиляция. Достоверно повышается насыщение ар-

териальной крови кислородом. Полагаем, что все это обусловлено введением в методику ГВД дополнительного гипоксического стимула – физических упражнений, который может быть использован для повышения физической работоспособности в спорте высших достижений.

INFLUENCE OF A VOLUNTARY HYPOVENTILATION BREATH IN COMBINATION WITH PHYSICAL LOADS ON CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY INDEXES OF HUMAN

S.YA. KLASSINA, N.A. FUDIN

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia, phone: +7 (905) 547-62-34, e-mail: klassina@mail.ru

Abstract. The article is devoted to studying the influence of a voluntary hypoventilation breath in combination with physical loads on cardiovascular and respiratory indexes of human.

The survey was attended by 18 young men, regularly engaged in physical training. Subjects were divided into 2 groups: basic (12 people) and control (6 people). The training of the method of hypoventilation breath in combination with physical load (physical exercises) was carried out twice a week for 60 min for 5 weeks only in the subjects of the basic group. Before and after training in the hypoventilation breathing technique, all subjects took part in 2 similar examinations, where they were asked to perform load testing on a bicycle ergometer (160W) to failure. The condition of the subjects was examined at rest and under load testing. The electrocardiography, pneumogram and volumetric parameters of external respiration were recorded. The saturation level of the arterial blood with oxygen was measured.

It is shown that the method of hypoventilation breathing in combination with physical exercises contributes to the increasing of sympathetic effects on the heart, intensification of a blood circulation and a respiration functions, but there is no a respiratory optimization, since pulmonary ventilation is increasing. The saturation of arterial blood with oxygen is statistically significant increases. We believe, that all of this is due to the introduction into the hypoventilation breathing technique of an additional hypoxic stimulus - physical exercises, which can be used to improve a physical performance in the sport of higher achievements.

Keywords: sport, physical work to failure, hypoventilation trainings in combination with physical exercises.

It is known, that a teaching of person a *voluntary hypoventilation breath* (HVB) by changing his pattern, forms a new dynamic stereotype of breath [3]. It has been established, that HVB is increasing a resistance to ventilator and motor hypoxia, reduces the frequency and pulmonary minute volume of breath, making its more "economical", and also activates the circulatory system, which, ultimately, causes a pronounced increase in the person's physical capacity [4]. The method of HVB in combination with physical load (physical exercises) is a new complex technique that has a pronounced effect on cardiovascular and respiratory indexes of human.

The aim of the research was to study the influence of a voluntary hypoventilation breath in

combination with physical loads on cardiovascular and respiratory indexes of human.

Materials and methods of research. The survey involved 18 healthy volunteers, male, aged 18-19 years, regularly engaged in physical education. Subjects were divided into 2 groups: basic group (basic) – 12 people, who for 5 weeks were trained in *hypoventilation breath* (HVB) in combination with physical load and control group (contr.) – 6 people who were not trained in this technique. At the same time, all subjects were informed in advance about the nature of the proposed experiment and gave written consent to participate in the research. The program of the experiment was approved by the Commission on Biomedical Ethics of the P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology.

The training of the HVB in combination with physical exercises was carried out only for the subjects of the basic group 2 times a week for 60 min for 5 weeks. At first, against the background of the breath holding (b/h, s), subjects were performed physical exercises (squats to failure), and after it they were trained HVB in during 15 minutes. After a 2-minute rest squats to failure and 15-minute training of HVB were repeated again (fig. 1).

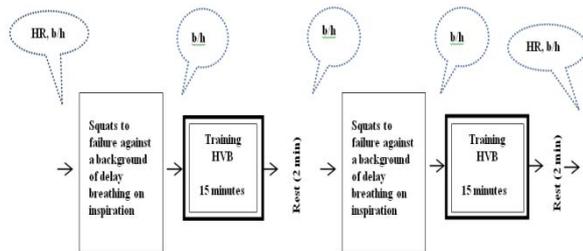


Fig. 1. Scheme of the HVB training in combination with physical exercises for subjects of the basic group

At the heart of the HVB training were breathing trainings according to the following scheme: inspiration – 1,2 s, expiration – 1,5 s, pause after expiration – (7-10 s), aimed to formatting of a rare breath in the subject. Training took place on the basis of verbal instruction. The rest of the days the subjects fixed the HVB skills independently, making 3 maximal breath holdings on inhalation 3 times a day (in the morning, at noon and in the evening).

Before and after a training of the HVB in combination with physical exercises, subjects of the basic and control groups took part in 2 similar examinations, where they were asked to perform a load testing on a bicycle ergometer (160 W) to failure. The first examination was carried out prior to the training of HVB in combination with physical exercises, the second one was after the training of the subjects of the basic group with the HVB technique in combination with physical exercises.

The ergometer "Sports Art 5005" was used for the load testing, and the testing was conducted under the control of electrocardiography (ECG) and pneumography (computer electrocardiograph Poly-Spectrum-8, Neurosoft, Ivanovo). The ECG was recorded in the 1st standard lead and lead "V5". The heart rate (HR, bit/min) and breathing rate (BR, 1/min) were evaluated based on the analysis of ECG and pneumogram, and ECG spectral analysis was performed [1,5]. In an initial state, arterial blood pressure (mm Hg) according to the Korotkov's method and an external respiration

parameters – the vital capacity (VC, l), forced vital capacity (FVC, l), the forced expiratory volume in the first second (FEV1, l) was measured by using the SP-1 portable spirometer. The level of saturation of arterial blood with oxygen (SaO₂, %) was measured by a pulse finger oximeter. A blood stroke volume (SV, ml) and a cardiac output (CO, l/min) were calculated [2].

The statistical processing of the obtained data was carried out by nonparametric criterias. The statistically significant of the difference in the same indices was determined by Wilcoxon and Mann-Whitney tests.

Results of the study and their discussion.

For evaluation effects of HVB in combination with physical exercises on cardiorespiratory indicators the comparative analysis of vegetative indices in the baseline conditions before and after HVB in combination with physical exercises training was carried out.

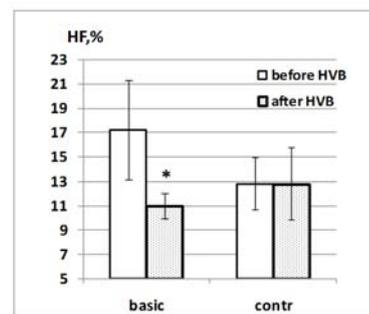


Fig. 2. Average values of the relative spectral power of breathing waves (% HF) in the heart rhythm structure in persons of the basic (basic) and control (contr) groups before the training of HVB in combination with physical exercises (white bars) and after the training of HVB in combination with physical exercises (shaded bars). Designations: * – $p < 0,05$ – a statistical significance of the difference in the index before and after training of HVB in combination with physical exercises

The average values of the relative spectral power of respiratory waves (% HF) in the heartbeat structure presents at fig. 2. The dynamic of this index allows one to judge about a activity of the breathing center of the medulla oblongata.

It can be seen from the figure that the percentage of HF- waves is statistically significant decreased in the subjects of the basic group immediately after HVB training in combined with physical exercises, which unambiguously demonstrates the strengthening of sympathetic effects on a heart. Subjects of the control group (contr) were not trained in the HVB, and, therefore, their indicator did not change. Thus, *HVB training in combi-*

nation with physical exercises enhances sympathetic influences.

activating after the HVB training in combination with physical exercises in the persons of basic group.

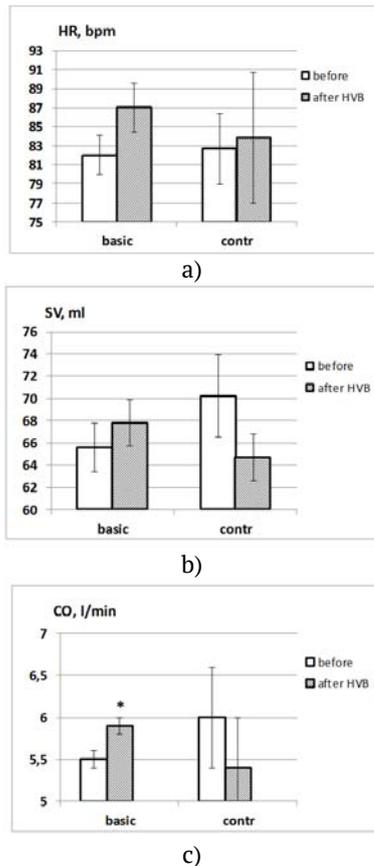


Fig. 3. The average values of the circulatory system parameters (heart rate – HR, bpm, stroke volume – SV, ml, cardiac output – CO, l/min) in subjects of the basic (basic) and control (contr) groups before HVB in combination with physical exercises (white bars) and after HVB in combination with physical exercises (shaded bars). Designations: * – $p < 0,05$ – a statistical significance of the difference in the index before and after training of HVB in combination with physical exercises

The analysis of effects of HVB in combination with physical exercises on the heart rate and hemodynamic parameters was carried out (fig.3 a-c).

It can be seen, that in comparison with subjects of the control group, there is a tendency to an increase a heart rate (HR, fig. 3a), a stroke volume of blood (SV, fig. 3b) and a significant increase of cardiac output (CO, $p < 0,05$, fig. 3c) in subjects of the basic group after a HVB training in combination with physical exercises. It was shown, that a saturation level of the arterial blood with oxygen in the subjects of the basic group was increased from $95,6 \pm 0,7$ to $97,3 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) after HVB training, while this indicator was remained unchanged in the control group. All these changes allow us to speak, that the circulatory system was

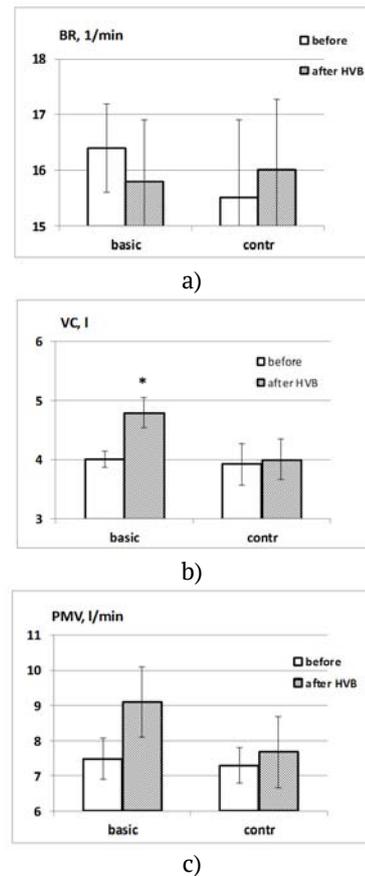


Fig. 4. Average values of the respiratory system parameters (BR, 1/min; VC, l; PMV, l/min) in the subjects of the basic (basic) and control (contr) groups before HVB (white bars) and after HVB training in combination with physical exercises (shaded bars). Designations: * – $p < 0,05$ – a statistical significance of the difference in the index before and after training of HVB in combination with physical exercises

The analysis of a HVB in combination with physical exercises effect on the breathing rhythm and spirometric parameters was carry out.

It can be seen, that compared to subjects of the control group, there is a tendency to lower BR (fig. 4a), a significant increase of the vital capacity of lung (VC, $p < 0,05$) (fig. 4b) and a tendency to increase the pulmonary minute volume (PMV, fig. 4c) for subjects of the basic group after the HVB training with physical exercises. All of this testifies in favor of strengthening pulmonary ventilation.

Thus, against the background of increased sympathetic influences, blood circulation and respiration are activated, however, there is no a respiratory optimization, because the vital capacity is statistical significantly increases, thus a pulmo-

nary ventilation was increases too. *We believe that the reason for an increasing of pulmonary ventilation in persons of the basic group is the introduction into the HVB training an additional hypoxic stimulus - physical exercises.*

Conclusions. The hypoventilation breath method in combination with physical exercises promotes strengthening of sympathetic influences on the heart, intensification of blood circulation and

respiration, but the breathing optimization is absent, as pulmonary ventilation is grows. The saturation of the arterial blood with oxygen is statistically significant increases. *We believe, that all of this is due to the introduction into the hypoventilation breathing technique of an additional hypoxic stimulus - physical exercises, which can be used to improve a physical performance in the sport of higher achievements.*

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 220 с.

2. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1982. 135 с.

3. Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н., Борисова О.Н., Веневцева Ю.Л., Агасаров Л.Г., Истомина И.С., Каменев Л.И., Варфоломеев М.А., Егiazарова И.П., Лысый В.М., Федоров С.Ю., Хижняк Л.Н., Шербаков Д.В., Коржук Н.Л., Хадарцев В.А. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, Л.Г. Агасарова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. Т. IV. 204 с.

4. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания) / Под общей редакцией К.В. Судакова. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 216 с.

5. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Гипоventилиационное дыхание как средство повышения физической работоспособности человека при физической работе до отказа // Теория и практика физической культуры. 2016. N12. С. 55–57.

6. Шарыкин А.С., Бадтиева В.А, Павлов В.И. Спортивная кардиология. Руководство для кардиологов, педиатров, врачей функциональной диагностики и спортивной медицины, тренеров. М.: Издательство ИКАР, 2017. 328 с.

References

1. Baevsky RM, Kirillov OI, Kletskin SZ. Matematicheskii analiz izmeneybii serdechnogo ritma pri strese [Mathematical analysis of cardiac rhythm changes under stress]. Moscow: Nauka; 1984. Russian.

2. Karpman VL, Lubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov [Blood Circulation Dynamics in Athletes]. Moscow: Fizicheskaya Kul'tura i Sport; 1982. Russian.

3. Leonov BI, KHadarcev AA, Gontarev SN, Borisova ON, Venevceva YUL, Agasarov LG, Istomina IS, Kamenev LI, Varfolomeev MA, Egiazarova IP, Lysyj VM, Fedorov SYU, KHizhnyak LNSHCHerbakov D.. Korzhuk NL, KHadarcev VA. Vosstanovitel'naya medicina: Monografiya. Pod red. AA KHadarceva, SN Gontareva, LG Agasarova [Restorative medicine: Monograph. Edited And A. Khadarceva, N Gontareva, L Aguzarova]. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. T. IV. Russian.

4. Fudin NA. Gazovyi gomeostazis (proizvol'noe formirovanie novogo stereotipa dychaniya) [Gas homeostasis (voluntary formation of a new breathing stereotype)]. Ed. KV Sudakov. Tula: Tulskaa poligrafist; 2004. Russian.

5. Fudin NA, Klassina SYa, Vagin YuE. Gipoventilyatsionnoe dychanie kak sredstvo povysheniya fizicheskoi rabotosposobnosti cheloveka pri fizicheskoi rabote do otkaza [Hypoventilation breathing as a mean of increasing of the person's physical performance in physical work to failure]. J. Teoriya i praktika fizicheskoi kul'tury. 2016;12:55-7. Russian.

6. Sharykin AS, Badtieva VA, Pavlov VI. Sportivnaya kardiologiya. Rukovodstvo dlya kardiologov, pediatrov, vrachei funktsionak'noi diagnostiki i sportivnoi meditsiny, trenerov [Sports cardiology. Manual for cardiologists, pediatricians, doctors of functional diagnostics and sports medicine, trainer]. Moscow: IKAR (IKAR); 2017. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 616. 12-073

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15978

УСТОЙЧИВОСТЬ, НАДЕЖНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Л.В. МЕЗЕНЦЕВА, С.С. ПЕРЦОВ

НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Балтийская ул., д. 8, Москва, 125315, Россия

Аннотация. Проблема устойчивости физиологических функций – важный раздел физиологии и патофизиологии. Основные идеи академика П.К. Анохина – теория функциональных систем и системный подход к исследованию физиологических функций явились толчком к развитию кибернетического направления в физиологии, основанного на положениях общей теории сложных систем. Одно из направлений общей теории сложных систем посвящено разработке методов оценки показателей устойчивости, надежности и безопасности системы, а также прогнозу поведения системы при различных внешних воздействиях. Целью настоящей работы явилось применение методов теории сложных систем для разработки подходов к оценке устойчивости, надежности и функций риска физиологических систем. В статье излагаются методологические и практические аспекты использования понятий «устойчивость», «надежность» и «безопасность» в физиологии и биомедицине. Рассмотрены математические методы оценки безопасности функционирования эргатических систем и возможность их использования применительно к физиологическим системам. Выведены соотношения, позволяющие теоретически оценивать надежность и безопасность функционирования физиологических систем. Оценка медицинских рисков связана с понятием надежности организма, т.е. речь идет о функциональных ресурсах множества физиологических систем организма, которые в целом составляют физиологический ресурс здоровья. Практические методы оценки медицинских рисков являются, как правило, эмпирическими, основанными на анализе больших массивов статистических данных. В настоящем исследовании рассмотрены экспериментальные методы оценки стресс-устойчивости физиологических функций, а также эмпирические методы оценки функций риска различных патологических состояний организма.

Ключевые слова: устойчивость, надежность, безопасность, модель, риск, математический анализ, теоретическая физиология.

Введение. Современная эпоха характеризуется интенсивным применением математических моделей и компьютерных технологий во всех областях человеческой деятельности, взаимопроникновением понятий и методов, используемых в разных науках. Это стало возможным благодаря «Всеохватывающей интеллектуализации» (*Intelligence Everywhere*), обеспечиваемой технологиями, основанными на методах математического моделирования и обработки данных. В этом направлении важ-

ным инструментом объединения различных научных методов и идей является теория сложных систем [4]. В физиологической науке основные идеи системного подхода к исследованию физиологических функций были заложены в работах П.К. Анохина [2]. Понятия «устойчивость», «надежность» и «безопасность» физиологических систем получили широкое распространение одновременно с проникновением в физиологию и медицину кибернетических идей. Н. Винер во время своего визита в Москву

в 1966 году и посещения Сеченовского института физиологии, которым руководил П.К. Анохин, признал, что работы П.К. Анохина по физиологической кибернетике намного опередили зарождение кибернетического направления в других отраслях науки [15].

Цель исследования – разработка теоретико-методологических подходов оценки устойчивости, надежности и безопасности функционирования физиологических систем в современных быстро меняющихся условиях, обусловленных вероятностным характером окружающей внешней среды и поступающих на организм человека различного рода экстремальных воздействий.

Методологическая основа. Применена стохастическая модель для оценки вероятности безотказной работы живого организма $P(t)$ в течение некоторого времени t : $P(t) = \int_0^t f(tj)P(tj)dtj$, где $P(tj)$ – условная вероятность предотвращения критического исхода на экстремальное воздействие, поступившее в момент tj , а $f(tj)$ – функция распределения моментов возникновения аварийных ситуаций.

Понятия «устойчивость», «надежность» и «безопасность» в физиологии и медицине. Устойчивость, стабильность – универсальные понятия, используемые в различных сферах человеческой жизни, начиная от бытовых (устойчиво научился ходить ребенок, устойчиво работает та или иная система человек-машина, например при выполнении летчиком боевого задания или при управлении движением автомобиля водителем – человеком-оператором). Это понятие применяется в клинических условиях для обозначения степени тяжести состояния больного: «стабильное», «стабильно тяжелое» и т.д. В психологии – для обозначения людей с «устойчивой» и «неустойчивой» психикой в условиях помех во время деятельности, в течение различного времени суток и климатических воздействий. Многие психофизиологические особенности формируют человеческий фактор и надежность технических систем. Характеристики человека-оператора, его функциональные, антропометрические, физиологические и психические возможности обеспечивают «устойчивость», «надежность», «безопасность» функционирования эргатических систем. В физике под «устойчивостью движения» понимается способность движущейся механической системы не отклоняться от траектории

при незначительных случайных воздействиях. В биологической физике ходьба человека рассматривается как периодическое «падение» тела на опорные элементы на основе деятельности центральной нервной системы, которая обеспечивает устойчивость физиологических функций [10].

Идеи П.К. Анохина изложенные в теории функциональных систем, и системный подход к исследованию физиологических функций положили начало развитию теоретической физиологии, математического моделирования и формированию искусственного интеллекта в биомедицине. Понятие «устойчивость физиологических функций» связано с сформулированным П.К. Анохиным принципом саморегуляции физиологических функций. Согласно этому принципу, отклонение результата деятельности функциональной системы от уровня, обеспечивающего нормальный метаболизм, немедленно вызывает цепь центрально-периферических процессов, направленных на восстановление оптимального уровня данного результата. Именно благодаря саморегуляторной деятельности, различные функциональные системы определяют необходимую устойчивость физиологических и психических процессов, обеспечивая взаимодействие и равновесие с внешней средой для достижения результативной производственной деятельности и общественной деятельности [2,5,6,9,16].

В настоящее время в физиологии используются как теоретические, так и экспериментальные методы оценки устойчивости различных функциональных систем организма [7,8,14]. Теоретические методы подразделяются на следующие виды:

- аналитические методы (если модель записана в виде дифференциальных уравнений);
- графические методы (лестничные диаграммы, диаграммы Пуанкаре);
- методы компьютерного моделирования и формирование искусственного интеллекта.

Аналитические методы оценки устойчивости используются в том случае, если сформулирована математическая модель изучаемого явления в виде системы дифференциальных уравнений. Так, в работе [13] для оценки устойчивости сердечного ритма к стрессовым нагрузкам использовалась математическая модель, основанная на закономерностях проведения электрического импульса по проводящей

системе сердца. Примерами экспериментальных методов оценки устойчивости являются хорошо известные методы оценки стресс-устойчивости с помощью показателя «индекс активности» в тесте «открытое поле» [11], а также экспериментальная оценка электрической стабильности сердца по порогам возникновения фибрилляции желудочков [12].

Понятия «надежность и безопасность» функционирования сложных систем берут начало из технических дисциплин. Надежность – свойство объекта сохранять во времени в установленных пределах значения всех параметров, характеризующих способность выполнять требуемые функции в заданных режимах и условиях применения [17]. Изучение закономерностей и причин возникновения отказов технических систем и их узлов, разработка методов оценки и повышения их надежности, являются предметом исследований надежности. Надежность системы определяется надежностью составляющих эту систему элементов: чем выше надежность каждого элемента, тем выше надежность всей системы. Надежность функционирования сложной системы определяется детерминированными характеристиками, зависящими от конструктивных особенностей этой системы. Детерминированная составляющая окружающего нас мира обеспечивает стабильный, циклический характер протекания физиологических процессов. Она является источником множественного разнообразия биологических ритмов. Благодаря этой составляющей в организме человека и животных сформировались различные функциональные системы, обеспечивающие ритмический характер протекания физиологических процессов, начиная от сердцебиения, дыхания, биоэлектрической активности мозга, обменных процессов до циркадных и годовых ритмов. Функционирование этих систем описываются регуляторными механизмами с позиций физиологической кибернетики, теории автоматического управления и архитектуры интеллектуальных приложений, сервисов и цифровых технологических платформ. Различные модели автомобилей имеют разные конструктивные особенности и отличаются интерфейсом, различными показателями надежности и долговечности. Аналогично, разные виды животных имеют разные конструктивные и анатомо-физиологические характеристики, определяю-

щие надежность функционирования их функциональных систем и, в конечном итоге, разную продолжительность жизни. Продолжительность жизни в мире животных колеблется в очень широких пределах: например, у представителей класса млекопитающих от 3-х лет (мыши, крысы) до 120 и более лет (человек). Несмотря на большое число научных публикаций по проблеме долголетия, физиологические механизмы, обуславливающие неодинаковые показатели надежности и долговечности у различных видов млекопитающих, до сих пор объясняются многими факторами и генетической надежностью и, по сути, до сих пор не ясны.

В отличие от надежности, безопасность системы – это вероятностная характеристика, определяющая вероятность предотвращения аварийной ситуации в сложной системе. Эта характеристика обусловлена не только конструктивными особенностями этой системы, но и участием в ней человека, а также вероятностными характеристиками окружающей среды [18,19]. Функционирование живого организма в условиях такой среды подчинено целям выживания, т.е. обеспечению минимальной вероятности наступления рискованной ситуации, обеспечивая создание максимальной безопасности. Поэтому физиология различных функциональных систем организма сформировалась таким образом, чтобы осуществлять непрерывное слежение, оценку и прогнозирование уровня его безопасности. Надежность и безопасность – это разные свойства системы. Конечно, если система имеет более высокие характеристики надежности, то она в эксплуатации будет более безопасна по сравнению с ненадежной системой: на автомобиле, подлежащим утилизации передвигаться опасно. Однако, свойства безопасности определяются целым рядом других характеристик системы. Так, до ввода в эксплуатацию, автомобиль проходит эргономическую оценку, оценку на различные виды управляемости и устойчивости, усталостный износ, гашение ударных перегрузок, маневренные и полигонные испытания на различных скоростных режимах др., а также отдельно на надежность и отдельно на безопасность. При этом используются разные методики тестовых испытаний и разные оценочные показатели. В настоящее время методы оценки показателей устойчивости, надежности и безопасности сложных систем интенсивно развиваются применительно к эргатическим системам – системам, составным элементом которой

является человек – машина, формирующие с окружающей средой и условиями обитания «человеко-машинную среду».

Теоретические оценки функции риска.

Математическая оценка безопасности функционирования физиологических систем может быть выполнена методами теории эргатических систем, предположив, что управляющим звеном является оператор, руководствующийся интегративной деятельностью *центральной нервной системы* (ЦНС); управляемым звеном (машина) является нервно-мышечный аппарат, внешняя среда определяется воздействиями на организм физических, химических, стрессовых и др. факторов. Безопасность системы определяется вероятностными характеристиками окружающей среды, психофизиологическими характеристиками человека-оператора и характеристиками технической системы, которой управляет оператор. Например, применительно к системе «человек-водитель-дорога» вероятность возникновения аварии зависит от психофизиологических характеристик водителя, элементов предвидения (антиципации), характеристик продольной и поперечной устойчивости и управляемости автомобиля, а также степени обустроенности и комфортности дороги, определяемой распределением вероятностей возникновения очагов опасностей, которые должен предотвратить водитель. В момент t_j возникновения аварийной ситуации динамический объект должен среагировать оптимальным образом в наикратчайший момент времени. Если латентное время реакции превышает пороговое значение (h), возникает авария. Вероятность предотвращения аварии $P_j(t_j, \tau)$ будет тем меньше, чем раньше были совершены действия, направленные на предотвращение опасной ситуации и описывается функцией (рис.).

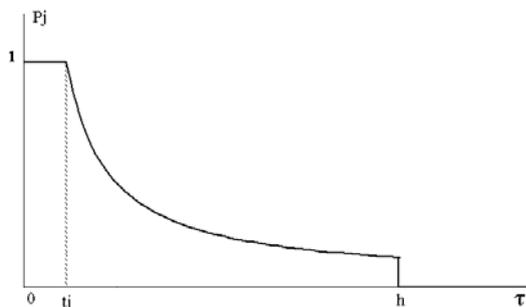


Рис. Зависимость функции, описывающей вероятность предотвращения аварии, от латентного времени реакции оператора

$$P_j(t_j, \tau) = \begin{cases} 1, & \text{при } \tau < t_j \\ A \exp(-k(t_j - \tau)), & \text{при } t_j < \tau < h \\ 0, & \text{при } \tau > h \end{cases} \quad (1)$$

где τ – момент совершения действий по ликвидации очага; A – интенсивность очага; k – параметр, характеризующий скорость затухания функции $P_j(t_j, \tau)$.

Применительно к физиологической безопасности, когда организм должен оптимальным образом и в кратчайшие сроки отреагировать на жизнеугрожающее внешнее воздействие (очаг аварийной ситуации) вероятность предотвращения критического исхода будет тем выше, чем меньше время реакции организма. Область значений $\tau < t_j$ соответствует предотвращению возникновения аварийной ситуации вообще; при $t_j < \tau < h$ внешнее воздействие поступило в момент t_j и организм вовремя на нее реагирует; при $\tau > h$ критический исход неизбежен. Общее время реакции организма на экстремальное внешнее воздействие складывается из двух составляющих: первая составляющая времени поступления сигнала об экстремальном внешнем воздействии в ЦНС и вторая составляющая – общее время сенсомоторной реакции по предотвращению критического исхода. Если $P_1(t_j, t)$ – вероятность того, что экстремальное внешнее воздействие, нанесенное в момент времени t_j , ЦНС обнаружит в момент времени t , а $P_2(t, \tau)$ – вероятность того, что сенсомоторная реакция, направленная на защиту организма от этого экстремального воздействия наступит через время τ после его поступления в ЦНС, то на основании теоремы о сложении вероятностей независимых событий условная вероятность предотвращения критического исхода на экстремальное воздействие, поступившее в момент t_j , будет равна

$$P(t_j) = \int P_1(t_j, t) \int P_2(t, \tau) P_j(t_j, t+\tau) dt d\tau \quad (2)$$

а вероятность безотказной работы как эргатической системы, так и живого организма $P(t)$ в течение некоторого времени t , т.е. того, что в заданном интервале времени $[0, t]$ не возникнет отказа этого объекта, равна

$$P(t) = \int_0^t f(t_j) P(t_j) dt_j \quad (3)$$

где $f(t_j)$ – функция распределения моментов возникновения аварийных ситуаций. Полученное соотношение определяет безопасность функционирования как эргатических, так и физиологических систем. Функция безопасности

$P(t)$ связана с функцией риска $R(t)$, дополняющей функцию безопасности до единицы:

$$R(t) = 1 - P(t) \quad (4)$$

Соотношения (3) и (4) позволяют получить теоретические оценки функции безопасности и функции риска, зная вероятностные характеристики изучаемого объекта, окружающей среды или внешнего экстремального воздействия. Для проведения таких расчетов необходимо в распоряжении исследователя иметь математическую модель изучаемого объекта. Если математическое моделирование эргатических систем в настоящее время находится на высоком теоретико-методологическом уровне, то адекватных математических моделей физиологических функций в настоящее время мало. Теоретическая физиология и математическое моделирование физиологических процессов – это новое перспективное направление в науке, которое ждет своих будущих исследователей.

Эмпирические оценки функции риска.

Для практической оценки функций безопасности и функций риска в биомедицинских исследованиях применяются эмпирические методы. В настоящее время в медицине разработаны различные шкалы физиологических расстройств, позволяющие оценивать тяжесть состояния пациента и прогнозировать исход патологического процесса [1]. Большое значение эти оценки имеют для специалистов медицины критических состояний, где минуты решают все. Эмпирическая оценка тяжести состояния пациента, прово-

димая по физиологическим шкалам, позволяет спрогнозировать риск смерти пациента. Слово «риск» выражает возможность неблагоприятного события, такого, например, как преждевременная смерть. На языке математики риск – вероятность события, например: от 0 – никогда до 1 – безусловно. Факторами риска являются особенности организма или любые внешние воздействия (включая диагностические и терапевтические процедуры), приводящие к увеличению вероятности возникновения плохого исхода. Высокий риск летальности не подразумевает, что умрет данный конкретный пациент, а говорит о том, что в его случае вероятность смерти достаточно высока. Если риск летальности пациентов составляет 50%, то половина всех пациентов с таким процентом риска летальности может умереть. Если риск летальности – 10%, то только 1 из каждых 10 пациентов с таким риском умрет.

Разработка теоретических и эмпирических методов оценки риска критических состояний имеет большое значение для решения проблемы профилактики *внезапной сердечной смерти* (ВСС). Согласно расчетным данным, в РФ ежегодно от ВСС умирает 200–250 тысяч человек, причем частота ВСС имеет тенденцию к увеличению [3]. Поэтому проблема оценки устойчивости, надежности и безопасности функционирования физиологических систем является крайне актуальной не только для теоретической физиологии, но и для практической медицины.

STABILITY, RELIABILITY AND SAFETY OF FUNCTIONING OF PHYSIOLOGICAL SYSTEMS

L.V. MEZENTSEVA, S.S.PERTSOV

Anokhin Institute of Normal Physiology, Baltyskaya Str. 8, Moscow, 125315, Russia

Abstract. Problem of stability of physiological functions is an important part of mathematical physiology and pathophysiology. The basic ideas of academician P.K. Anokhin - the theory of functional systems and the system approach to research of physiological functions were an impulse to development of a cybernetic direction in the physiology, based on general theory of complex systems. One of directions of the general theory of complex systems is devoted to methods of an estimation of stability, reliability and safety of system, and also the forecast of behavior of system at various external influences. The purpose of the present work was an application of methods of the theory of complex systems for development of approaches to estimate the stability, the reliability and the functions of risk of physiological systems. This study presents the methodological and practical aspects using the concepts of "stability", "reliability" and "safety" in physiology and biomedicine. Mathematical methods of an estimation of safety of ergatic systems and possibility of their use with reference to physiological systems are considered. The formulas allowing theoretically to estimate the reliability and the safety of functioning of physiological systems, are presented. The estimation of medical risks is connected to the concept of reliability of an organism, i.e. it is a question of functional resources of set of physiological systems of an organism which is a physiological resource of

health. Practical methods of an estimation of medical risks are, as a rule, empirical, based on the analysis of the big files of the statistical data. In this study experimental methods of an estimation of stress-resistance of physiological functions and empirical methods of estimation of risk functions of various pathological conditions of an organism are considered.

Key words: stability, reliability, safety, model, risk, mathematical analysis, theoretical physiology.

Литература

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ, 2010. 248 с.
2. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций. М.: Наука, 1973. 258 с.
3. Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца // Анналы аритмологии. 2013. Т. 10, № 2. С. 79–87.
4. Гиг Дж. В. Прикладная общая теория систем. М.: Мир, 1981. 733 с.
5. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. К проблеме самоорганизации в биологии и психологии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С. 174–181. DOI: 10.12737/21764
6. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Проблема выбора оптимальных математических моделей в теории идентификации биологических динамических систем // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2004. Т. 3, № 2. С. 150–152.
7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 3. С. 5–6.
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 //

References

1. Aleksandrovich YUS, Gordeev VI. Ochenochnye i prognosticheskie shkaly v medicine kriticheskikh sostoyanij [Estimation and prognostic scales in critical state medicine]. SPb.: EHLBI; 2010. Russian.
2. Anohin PK. Principial'nye voprosy ob-shchej teorii funkcional'nyh sistem. Principy sistemnoj organizacii funkcij [Fundamental questions of the General theory of functional systems. Principles of system organization of functions]. Moscow: Nauka; 1973. Russian.
3. Bokeriya OL, Biniashvili MB. Vnezapnaya serdech-naya smert' i ishemicheskaya bolezn' serdca [Sudden cardiac death and coronary heart disease]. Annaly aritmologii. 2013;10(2):79-87. Russian.
4. Gig DzhV. Prikladnaya obshchaya teoriya sistem [Applied the General theory system]. Moscow: Mir; 1981. Russian.
5. Es'kov VM, Zinchenko YUP, Khadarcev AA, Fi-latova OE. K probleme samoorganizacii v biologii i psihologii [To the problem of self-organization in biology and psychology]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;3:174-81. DOI: 10.12737/21764. Russian.
6. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadarcev AA. Problema vybora optimal'nyh matematicheskikh modelej v teorii identifikacii biologicheskikh dinamicheskikh sistem [The problem of selection of optimal mathematical models in the theory of identification of biological dynamical systems]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2004;3(2):150-2. Russian.
7. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, KHadarcev AA. Novye metody izucheniya intervalov ustojchivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkakh kompartmentno-klasterного podkhoda [New methods for studying the stability intervals of biological dynamical systems in the framework of the comparative cluster approach]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2004;3:5-6. Russian.
8. Es'kov VM, KHadarcev AA. Intervaly stacionarnykh rezhimov funkcionirovaniya biologicheskikh dinamicheskikh sistem. Sbornik statej «Perspektivy vuzovskoj nauki: k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti». CHast' 2 [Intervals of stationary modes of functioning of biological dynamical systems. Collection of articles "Prospects of University science: to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region". Part 2]. Tu-la: Izd-vo TulGU; 2016. Russian.
9. Es'kov VM, KHadarcev AA. Norma i patologiya s pozicii teorii khaosa i samoorganizacii sistem. Sbornik

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. 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

11. Коплик Е.В., Горбунова А.В., Салиева Р.М. Тест «открытое поле» как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу у крыс линии Вистар // Ж. ВНД. 1995. №4. С. 775–781.

12. Макарычев В.А., Каштанов С.И., Старинский Ю.Г., Ульянинский Л.С. Изменения порогов возникновения желудочковых аритмий при раздражении отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса // Кардиология. 1979. №7. С. 98–101.

13. Мезенцева Л.В. Анализ устойчивости сердечного ритма к стрессорным нагрузкам методом математического моделирования // Росс. Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96, №2. С. 106–114.

14. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Устойчивость физиологических функций и методы ее оценки // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, №1. С. 12–17.

15. Судаков К.В. Кибернетические свойства функциональных систем // Вестник новых медицинских технологий. 1998. Т. 5, №1. С. 12–18.

16. 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.

17. Шубин Р.А. Надежность технических систем и техногенный риск: учебное пособие. Тамбов: Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. 80 с.

18. Щербина Н.В., Осипович В.С., Яшин К.Д. Основы промышленной безопасности. Минск: БГУИР, 2016. 95 с.

19. Mezentseva L.V., Law, Control, Security. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2016. 50 p.

statej «Perspektivy vuzovskoj nauki: k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti». CHast' 2 [Norm and pathology from the perspective of chaos theory and self-organization of systems. Collection of articles "Prospects of University science: to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region". Part 2]. Tula: Izd-vo TulGU; 2016. Russian.

10. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

11. Koplik EV, Gorbunova AV, Salieva RM. Test «otkrytoe pole» kak prognosticheskiy kriterij ustojchivosti k ehmo-cional'nomu stressu u krysv linii Vistar [Open field test as a prognostic criterion of resistance to emotional stress in Wistar rats]. Zh. VND. 1995;4:775-81. Russian.

12. Makarychev VA, Kashtanov SI, Starinskij YUG, Ul'yaninskij LS. Izmeneniya porogov vozniknoveniya zheludochkovykh aritmij pri razdrashenii otrica-tel'nykh ehmocionnykh centrov gipotalamusa [Changes in the thresholds of ventricular arrhythmias in irritation of the negative emotional centers of the hypothalamus]. Kardiologiya. 1979;7:98-101. Russian.

13. Mezenцева LV. Analiz ustojchivosti serdechnogo ritma k stressornym nagruzkam metodom matematicheskogo modelirovaniya [Analysis of heart rate stability to stress loads by mathematical modeling]. Ross. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova. 2010;96(2):106-14. Russian.

14. Mezenцева LV, Percov SS. Ustojchivost' fiziologi-cheskikh funkciy i metody ee ocenki [Stability of physiological functions and methods of its evaluation]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2014;21(1):12-7. Russian.

15. Sudakov KV. Kiberneticheskie svojstva funkcion-al'nykh sistem [Cybernetic properties of functional systems]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 1998;5(1):12-8. Russian.

16. KHadarcev AA, Filatova OE, Dzhumagalieva LB, Gudkova SA. Ponyatie trekh global'nykh paradigm v nauke i sociumakh [The concept of three global paradigms in science and society]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;3:35-45. Russian.

17. SHubin RA. Nadezhnost' tekhnicheskikh sistem i tekhnogennyj risk: uchebnoe posobie [Reliability of technical systems and technogenic risk: tutorial]. Tambov: Izd-vo FGBOU VPO «TGTU»; 2012. Russian.

18. SHCHerbina NV, Osipovich VS, Yashin KD. Osnovy promyshlennoj bezopasnosti [Basics of industrial safety]. Minsk: BGUIR; 2016. Russian.

19. Mezentseva LV, Law, Control, Security. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2016.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ СКАНЕР-ПРИСТАВКА ДЛЯ МОНИТОРИНГА ОБЪЕМА МАТКИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

А.М. ЗИГАНШИН*, Ю.О. УРАЗБАХТИНА**, В.А. КУЛАВСКИЙ*, Н.И. НИКИТИН*, З.Р. ГАЛИАКБЕРОВА***

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Ленина 3, г. Уфа, 450008, Россия

**ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет»,
ул. К. Маркса 12, г. Уфа, 450008, Россия

***ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Воровского 64, г. Челябинск, 454092, Россия

Аннотация. Основной причиной материнской смертности во всем мире по данным ВОЗ являются кровотечения. В мире ежедневно от кровотечения умирает в среднем 500 женщин, и в 50% случаев это связано гипо-атоническим кровотечением в послеродовом периоде. В статье авторами предлагается схема функциональная ультразвуковой сканер-приставки для автоматического, неинвазивного мониторинга объема матки в послеродовом периоде. В значительном количестве случаев это связано с отсутствием современных методов диагностики в раннем послеродовом периоде. Авторами подробно описана схема функциональная сканер-приставки, позволяющая мониторировать объем полости матки для диагностики тяжести кровопотери в послеродовом периоде. Сканер-приставка оснащена системой оповещения и обработки сигналов, позволяющей передавать информацию о состоянии пациенток в реальном масштабе времени по технологии *Bluetooth*, оповещать аудио-видео сигналами медицинский персонал. Внедрение предлагаемой сканер-приставки позволит своевременно диагностировать, оповестить персонал о необходимости своевременного начала мероприятий по остановке маточного кровотечения, что будет способствовать раннему началу лечебных мероприятий по профилактике маточного кровотечения в раннем послеродовом периоде, снизит частоту развития массивного кровотечения, тем самым материнскую смертность.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, мониторинг, послеродовое кровотечение, материнская смертность.

Введение. Одной из главных причин материнской смертности (МС) во всем мире являются кровотечения, входящие в «большую пятерку» причин материнской смертности ВОЗ, включающих сепсис, эклампсию, клинически узкий таз и небезопасный аборт [11,12]. Распространенность послеродовых кровотечений (более 500 мл) в мире, составляет примерно 6% от всех беременностей, тяжелых (более 1000 мл) – около 2%. Ежедневно от акушерских кровотечений в мире погибают 500 женщин [9]. В среднем в России умирает одна женщина в сутки от причин, связанных с беременностью и родами, причем каждая седьмая из них от кровотечения, которое в 50% обусловлено гипотонией матки в послеродовом периоде [10, 11]. Причиной атонии матки может быть любой процесс нарушающий способность к ретракции матки, которая наблюдается в 75-90% случаев массивного акушерского кровотечения, причем частота данного осложнения увеличивается при оперативном родоразрешении в 3-5 раз, по

сравнению с родами через естественные родовые пути [4]. Частота кровотечений в послеродовом периоде в РФ составляет 10,8 на 1000 родов [2]. Фактором, определяющим столь высокие показатели МС от кровотечений, является отсутствие стандартизированных подходов к диагностике и лечению геморрагических осложнений в акушерстве [9,16].

В существующих клинических рекомендациях «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» основное внимание направлено на методы остановки кровотечения, вопросы диагностики ограничиваются классическим приемом определения высоты стояния матки (пальпацией матки), осмотром последа и оболочек, шейки матки, родовых путей и наружных половых органов, определение показателей гемостазиограммы и УЗИ, что не вполне отвечает современным требованиям и зачастую является причиной недиагностированного кровотечения в послеродовом периоде [8,12]. Так, результаты аудита слу-

чаев «Near Miss» в Забайкальском крае выявили недооценку кровопотери в 44% случаях, что привело к отсроченному выполнению оперативного вмешательства в 55% случаях [3], что свидетельствует о низкой эффективности существующих методов диагностики и запоздалом оказании медицинской помощи. Рекомендованный клиническим протоколом ультразвуковой метод исследования не устраивает клиницистов ввиду потери времени на выполнение процедуры и увеличения кровопотери. Увеличение объёма кровотечения способствует росту развития наиболее жизнеопасных – коагулопатических кровотечений (2% на 1000 родов) и является основным показанием для проведения в дальнейшем органосохраняющей операции (гистерэктомии) в послеродовом периоде, которая на сегодня составляет 1,48 на 1000 родов [1,5,7,13].

В последние годы для контроля за течением инволютивных процессов послеродовой матки широко применяются ультразвуковые методы исследования. Однако проведенный обзор литературы показал, что сканирующих устройств, позволяющих с высокой точностью определить размеры (объём) полости матки в автоматическом режиме не существует, что требует разработки новых технических решений. Ультразвуковое сканирование по заданной программе позволяет с высокой точностью установить любое изменение размеров матки и по объёму определить степень кровопотери по действующей классификации оценки кровопотери. Начало послеродового кровотечения характеризуется значительным скоплением сгустков крови в полости матки, что вызывает увеличение размеров и объёма матки. Объём полости матки можно рассчитать по формуле $V_{\text{матки}} = \text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота} \times \text{коэффициент}$, где умножение длины, ширины и высоты матки на установленный коэффициент позволяет вычислить объём и соответственно степень кровопотери [14,15]. Все это свидетельствует о необходимости разработки методики автоматического не инвазивного сканирования объёма полости матки и оценки тяжести кровопотери.

Цель исследования – создание схемы функциональной ультразвуковой сканер-приставки для дальнейшей разработки устройства.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования разработана структурно-функциональная модель ультра-

звуковой сканер-приставки для мониторинга объёма матки в послеродовом периоде. Структура сканер-приставки синтезирована на основе современных функциональных требований к аппаратуре слежения: неинвазивность, возможность автоматического мониторинга, оповещения медицинского персонала, простота и надежность в эксплуатации. Схема функциональная, включающая основные блоки и узлы представлена на рис.

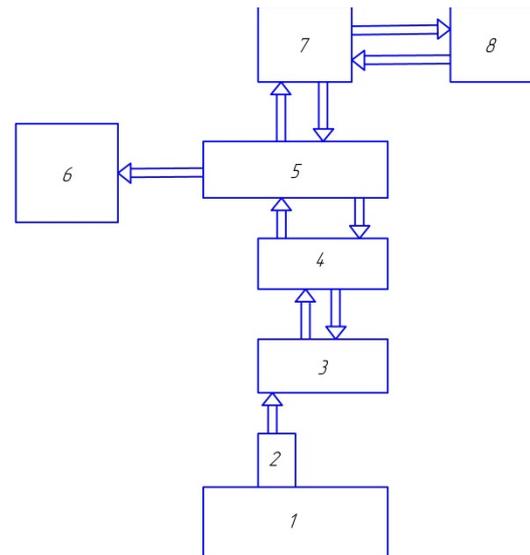


Рис. Схема функциональная сканер-приставки.
 1 – пациент, 2 – биплановый ультразвуковой датчик, 3 – аппарат УЗИ, 4 – программный блок, 5 – микропроцессор, 6 – блок визуализации, 7 – мобильный телефон, 8 – сервер

Результаты и их обсуждение. После закрепления на переднюю брюшную стенку пациентки ультразвукового датчика, задается программа сканирования, определяются режим мониторинга (автоматический / текущий), продолжительность (непрерывный / постоянный), вид подачи сигнала (аудио-видеосигнал, Bluetooth) на телефон медицинского персонала [6]. Следует отметить, что для получения данных об объеме полости матки необходимо использовать биплановый ультразвуковой датчик с двумя плоскостями сканирования. Полученная информация об изображении проходит несколько стадий: загрузка изображения, обработка изображения, векторизация изображения, выделение и распределение изображения, поиск пикселей, соответствующих сгусткам крови и определение границ матки с последующим вычислением объёма. Обработка загруженного изображения проводится в микропроцессоре в несколько этапов: первый – пре-

доработка изображения, которая заключается в использовании морфологических методов обработки изображений для последующего удаления эхо-теней, затрудняющих процесс распознавания области интереса. Второй – совершается векторизация изображения, где полученное изображение преобразуется из графического вида в векторный так, что длина вектора равна числу пикселей изображения. На третьем этапе проводится разделение изображения и определение количества точек границ матки для последующего расчета объема матки.

Для обеспечения функционирования устройства для мониторинга объема матки в послеродовом периоде, способного передавать информацию о состоянии размеров матки пациентки в реальном масштабе времени по технологии Bluetooth возникает необходимость создания многоагентной информационной системы, и обеспечения обмена данными с мобильным устройством, для последующей записи и обработки сигналов.

Для связи системы по Bluetooth с мобильным устройством необходима разработка специализированного программного обеспечения для микропроцессора (МП), при использовании которого взаимодействие МП и мобильного устройства происходит на базе кодового уровня. Разрабатываемое программное обеспечение должно удовлетворять следующим требованиям:

- оцифровка полученного сигнала;
- обработка оцифрованного сигнала;
- передача обработанного сигнала на запись в мобильное устройство.

На основе приведенных выше требований разработан алгоритм работы кода.

В процессе работы алгоритма происходит подготовка «кейсов» сообщений для приёма и передачи, а также установка флагов о готовности. После подготовки осуществляется вывод сообщения на экран и в случае удачного ответа от сервера, происходит переход в режим отправки команд.

Отдельно следует разработать модуль отправки и приёма сообщений, состоящий из исходного кода и заголовочного файла.

Модуль должен выполнять следующие функции:

- иметь окно ввода сообщений;
- предоставлять пользователю возможность настраивать программные параметры;

- осуществлять приём и отправку сообщения с помощью двух конечных автоматов, которые по мере пересылки байтов меняют своё состояние;

- оповещать пользователя о принятом сообщении;

- сохранять сообщения и прикрепленные файлы на энергонезависимой памяти устройства;

- осуществлять проверку сообщения на соответствие и проводить обработку ошибок.

Программное приложение, предлагаемое авторами разработано таким образом, что в случае возникновения критических ситуаций, персоналу немедленно будет направлен ряд сигнализирующих уведомлений, в случае если персонал их игнорирует, данные об этом поступают на сервер больницы, откуда впоследствии совершается ряд телефонных звонков персоналу. Использование данного устройства позволит вести непрерывный мониторинг пациента без причинения ему дискомфорта, возникающего при использовании проводных технологий.

Для определения степени и тяжести кровопотери предлагаем в существующую классификацию оценки тяжести кровопотери внести дополнительные диагностические параметры включающие изменения объема (табл.).

Таблица

Сигналы оповещения блока визуализации

Классификация по степени тяжести кровопотери				
Показатель	Степень тяжести			
	Компенсированное состояние (I)	Легкая (II)	Умеренная (III)	Тяжелая (VI)
Объем кровопотери (мл.)	100-1000 (10-15%)	1000-1500 (15-25%)	500-2000 (25-30%)	2000-3000 (30-45%)
Изменения АД сист. (мм рт.ст.)	нет	Умеренное снижение (80-100)	Значительное снижение (70-80)	Выраженное снижение (50-70)
Клинические симптомы	учащенное сердцебиение, головокружение, тахикардия	слабость, тахикардия, пототделение	беспокойство, спутанность, бледность, олигоурия	коллапс, анурия, нарушенные дыхания
Увеличение объема от исходного значения (см ³)	0-15%	15-25%	25-30%	30-45%
Цвет	Зеленый	Желтый	Синий	Красный
Сигнал	Тихая мелодия	Средний звук	Громкий звук	Сирена

Таким образом, возможности компьютерных технологий и ультразвукового сканирования позволяют провести автоматическое сканирование полости матки, возможность мобильного оповещения медицинского персонала. Разработка подобных устройств позволит улучшить диагностику послеродового кровотечения, своевременно начать мероприятия по остановке маточного кровотечения в послеродовом периоде.

Выводы. Предложена схема функциональной ультразвуковой сканер-приставки для ав-

томатического, неинвазивного мониторинга объема матки в послеродовом периоде предназначенной для оповещения медицинского персонала о необходимости начала мероприятий по остановке маточного кровотечения. Функциональные особенности сканер-приставки, заложенные в схеме, позволяют: провести неинвазивно, в автоматическом режиме мониторинг полости матки, оповестить медицинский персонал о начале и степени тяжести кровопотери.

ULTRASONIC SCANNER-INSTRUCTION FOR MONITORING VOLUME OF UTERINE IN THE POSTPARTUM PERIOD

A.M. ZIGANSHIN*, Yu. O. URAZBAKHTINA**, V.A. KULAVSKY*, N.I. NIKITIN*, Z.R. GALIAKBEROVA***

* *Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Lenin Str., 3, Ufa, 450008, Russia*

** *Ufa State Aviation Technical University, K. Marx Str., 12, Ufa, 450008, Russia*

*** *South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vorovsky Str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia*

Abstract. The main cause of maternal mortality in the world according to the WHO, is a bleeding. In the world, 500 women die every day from bleeding, and in 50% of cases it is due to hypo-tonic bleeding in the postpartum period. In the article the authors proposed a scheme of a functional ultrasound scanner-attachment for automatic, non-invasive monitoring of volume of the uterus in the postpartum period. In a significant number of cases, this is due to the lack of modern diagnostic methods in the early postpartum period. The authors described in detail the scheme of a functional scanner-attachment that allows monitoring volume of the uterine cavity for diagnosing the severity of blood loss in the postpartum period. The scanner-prefix is equipped with a signaling and signal processing system that allows transmitting information about the status of patients in real time using Bluetooth technology and to notify medical personnel of signals by audio-video signals. The introduction of the proposed scanner-prefix will allow to diagnose in a timely manner, notify the staff about the need for timely initiation of measures to stop uterine bleeding, which will promote the early initiation of therapeutic measures for the prevention of uterine bleeding in the early postpartum period, reduce the incidence of massive bleeding, thereby maternal mortality.

Keywords: ultrasound, monitoring, postpartum hemorrhage, maternal mortality.

Литература

1. Айламязан Э.К. Неотложная помощь при экстрагенитальных состояниях в акушерской практике Санкт-Петербург: Спец-Лит, 2007. 400 с.
2. Бантьева М.Н. Анализ показателей родовспоможения в России в динамике за 2006-2015 гг. // Акушерство гинекология и репродукция 2015. №4. С. 54–59.
3. Белокриницкая Т.Е., Иоцефсон С.А., Лига В.Ф., Анохова Л.И., Белозерцева Е.П., Хавень Т.В. Голыгин Е.В. Аудит случаев «Near Miss» в Забайкальском крае в 2014 году // ЭНИ Забайкальский меди-

References

1. Ailamazyan EK. Neotlozhnaya pomoshch' pri ehkstragenital'nyh sostoyaniyah v akusherskoj praktike [Emergency care for extragenital conditions in obstetric practice]. Sankt-Peterburg, Spec-Lit; 2007. Russian.
2. Bant'eva MN. Analiz pokazatelej rodovspomozheniya v Rossii v dinamike za 2006-2015 gg. [Analysis of the rates of obstetrics in Russia in the dynamics at 2006-2015] Akusherstvo ginekologiya i reprodukcija 2015;4:54-9. Russian.
3. Belokrinitckaya TE, Iozefson SA, Liga VF, Anohova LI, Belozerceva EP, Haven' TV. Golygin E.V. Audit sluchaev «Near Miss» v Zabajkal'skom krae v 2014 godu [Audit of "Near Miss" cases in Trans-Baikal Ter-

цинский вестник. 2015. № 2. С. 137–141.

4. Зайнуллина М.С., Корнюшина Е.А., Кривонос М.И. Стратегия преодоления материнской смертности, обусловленной кровотечением // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. LXIV. С. 33–41.

5. Зиганшин А.М., Кулавский Е.В., Зиганшина Э.А. Хирургический метод остановки кровотечения // Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения». Ленинск-Кузнецк, 2011. С.159.

6. Зиганшин А.М., Кулавский В.А., Беглов В.И., Гайнуллин А.К. Устройство для крепления ультразвукового датчика при проведении контроля и мониторинга матки в раннем послеродовом периоде // Патент №156770, РФ, МПК7. М.30.03.2015

7. Курцер М.А. Оперативное акушерство Монро Керра. Москва, 2010. 392 с.

8. Клинические рекомендации. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации, №15-4/10/2-3792. Москва, 2014. 23 с.

9. Макацария А.Д., Червенака Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. Москва: ООО Издательство МИА, 2015. 920 с.

10. Макарова Е.С., Павлов О.Г., Сурвилло Е.В., Евдокимова Д.В. Подготовка шейки матки к родам мифепристонем в разных дозах // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 3. С. 133–138. DOI: 10.12737/13315.

11. Мамиев В.О. Оптимизация подхода к снижению кровопотери в раннем послеродовом периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2014. 24 с.

12. Овчинкин О.В., Овчинкина Т.В., Павлов О.Г. Персональное моделирование заболеваний сердечно-сосудистой системы с применением нейронных сетей и инструментальных средств // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 4. С. 41–43.

ritory in 2014]. EHNI Zabajkal'skij medicinskiy vestnik. 2015;2:137-41. Russian.

4. Zajnullina MS, Korniyushina EA, Krivonos MI. Strategiya preodoleniya materinskoj smertnosti, obuslovlennoj krvotocheniem [Strategy to overcome maternal mortality caused by bleeding]. ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2015;LXIV:33-41. Russian.

5. Ziganshin AM, Kulavskij EV, Ziganshina EHA. Hirurgicheskij metod ostanovki krvotocheniya [Surgical method of stopping bleeding]. Materialy XV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Mnogoprofil'naya bol'nica: problemy i resheniya». Leninsk-Kuzneck. 2011. Russian.

6. Ziganshin AM, Kulavskij VA, Beglov VI, Gajnullin AK; inventors. Ustrojstvo dlya krepleniya ul'trazvukovogo datchika pri provedenii kontrolya i monitorirovaniya matki v rannem poslerodovom periode [Device for fixing the ultrasonic sensor for monitoring and monitoring the uterus in the early postpartum period]. Russian Federation patent RU №156770, MPK7. M.30.03.2015. Russian.

7. Kurcer MA. Operativnoe akusherstvo Monro Kerra [Operative Obstetrics Monroe Kerr]. Moscow; 2010. Russian.

8. Klinicheskie rekomendacii. Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri akusherskih krvotocheniyah. [Prophylaxis, treatment and algorithm for conducting obstetric bleeding. Clinical recommendations], 15-4/10/2-3792. 2014: Russian.

9. Makacariya AD, CHervenaka FA, Bicadze VO. Beremennost' vysokogo riska [High risk of pregnancy] Moscow: Open Company. MIA; 2015. Russian.

10. Makarova ES, Pavlov OG, Survillo EV, Evdokimova DV. Podgotovka shejki matki k rodam mifepristonom v raznyh dozah. [Preparation of the cervix for mifepristone in different doses]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2015;22(3):133-8. Russian. DOI: 10.12737/13315.

11. Mamiev VO. Optimizaciya podhoda k snizheniyu krvopoteri v rannem poslerodovom periode [Optimization of the approach to reducing bleeding in the earlier postpartum period] [dissertation]. Volgograd (Volgograd region); 2014. Russian.

12. Ovchinkin OV, Ovchinkina TV, Pavlov OG. Personal'noe modelirovanie zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy s primeneniem nejronnyh setej i instrumental'nyh sredstv [Personal modeling of diseases of the cardiovascular system with the use of neural networks and tools]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2011;18(4).41-3. Russian.

13. Павлов О.Г. Прикладные вопросы ситуационного управления в социально-медицинской сфере. Старый Оскол: ТНТ, 2009. 276 с.

14. Brunn J., Block U., Ruf G. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Realtime-Sonographie // Dtsch Med Wochenschr. 1981. Bd. 106. P. 1338–1340.

15. Say L., Souza J.P., Pattinson R.S. WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care // Best Pract. Res. Clin. Obst. Gynecol. 2009. Vol. 23, №3. P. 287–296.

16. Sousa J.P. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (msi): tools for assessing the management of severe maternal morbidity // PloS One. 2012. Vol. 8. P. 1371.

13. Pavlov OG. Prikladnye voprosy situacionnogo upravleniya v social'no-medicinskoj sfere. [Applied issues of situational management in the social and medical sphere] Staryj Oskol: TNT; 2009. Russian.

14. Brunn J, Block U, Ruf G. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Realtime-Sonographie. Dtsch Med Wochenschr. 1981;106:1338-40.

15. Say L, Souza JP, Pattinson RS. WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. Best Pract. Res. Clin. Obst. Gynecol. 2009;3:287-96.

16. Sousa JP. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (msi): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. PloS One. 2012;8:1371.

УДК: 61:368.4(470.324-201)

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16029

ПОДГОТОВКА СТРАХОВЫХ ПОВЕРЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю.Е. АНТОНЕНКОВ, А.В. ДАНИЛОВ, Т.Б. КАТАШИНА, Н.Н. ЧАЙКИНА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Воронежская обл., 394036, Россия

Аннотация. Указанная статья посвящена подготовке и текущим итогам деятельности института страховых поверенных на территории Воронежской области. Показано, что наряду с традиционными методами ретроспективной оценки качества медицинской помощи, оперативный мониторинг текущей ситуации на основе информации, получаемой через страховых поверенных и контакт-центры, позволит существенно улучшить контроль за обеспечением надлежащего оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования. Подчеркнуто, что на основе решения вопросов, поднимаемых президентом Российской Федерации, обсуждаемых Правительством России и Министерством здравоохранения РФ, усовершенствуется система обязательного медицинского страхования. Расширение обязанностей страховщиков – один из таких вопросов. Фактически формируется отдельная структура между пациентом и системой здравоохранения в лице института страховых поверенных. Страховые поверенные ведут прием в поликлиниках и больницах. Их главная миссия связана с оказанием консультативной помощи застрахованным гражданам непосредственно в медицинской организации и ответы на их обращения, связанные с процессом оказания медицинской помощи. Другими словами, речь идет о сопровождении каждого пациента конкретным страховым поверенным, к которому тот прикреплен, или «менеджером здоровья», как их называет министр здравоохранения России В.И. Скворцова.

Ключевые слова: страховые поверенные, оперативный мониторинг, медицинская помощь, контакт-центр.

Поручением Президента Российской Федерации В.В. Путина в 2016 году создан Институт страховых поверенных. Совершенствование механизмов защиты прав застрахованных лиц при оказании им медицинской помощи медицинскими организациями (МО) явилось целью его создания и направлено на конкретизацию обязанностей страховых медицинских организаций (СМО). Конституция РФ и Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» явились законодательной основой для создания института страховых поверенных [1,2]. Введенный институт страховых поверенных создан для того, чтобы эта функция страховой компании стала приоритетной в деятельности. В соответствии с приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) от 11.05.2016 г. №88, страховые поверенные осуществляют свою деятельность непосредственно в МО [3].

Страховой представитель 1 уровня, на которого делался акцент в начале работы, и который сохраняется и в текущее время – это специалист контакт-центра СМО представляющий на основе устных обращений граждан информацию по вопросам ОМС справочно-консультационного характера.

На втором этапе, который проходил в 2017 году, от страховых представителей 2 уровня требовалось, чтобы эти специалисты СМО информировали и сопровождали застрахованных лиц при оказании им медицинской помощи, защищали права и законные интересы застрахованных лиц в сфере ОМС. Они должны были напоминать пациентам еще и о проводимых профилактических мероприятиях, а также анализировать результаты диспансеризации. В мае 2017 года в Совете Федерации состоялось заседание, в ходе которого был рассмотрен вопрос о практике работы страховых поверенных в сфере ОМС. Как отметил в своем выступлении председатель Комитета Совета Федерации по социальной политике В.В. Рязанский, «эта тема с далеко идущими стратегическими перспективами для системы здравоохранения». В соответствии со ст. 19 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» каждый имеет право на медицинскую помощь в гарантированном объеме, оказываемую без взимания платы в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также на получение платных медицинских услуг, в том числе в соответствии с договором добровольного ме-

дицинского страхования [2]. Важно отметить, что в Воронежской области, проведенная страховыми поверенными работа по оповещению населения о необходимости прохождения диспансеризации, направленной не только на выявление различных заболеваний на ранних стадиях, но и на снижение смертности населения в субъекте федерации, отразилась в положительных результатах (2016 год – 15,2%, 2017 год – 14,7%). Около 36% из числа оповещенных граждан прошли диспансеризацию в 2017 году (на 17% больше, чем в 2016 году).

На третьем этапе, реализация которого началась с 1 января 2018 года, страховой представитель 3 уровня – это специалист-эксперт СМО или эксперт качества медицинской помощи – отвечает на письменные обращения застрахованных лиц, организует экспертизу качества оказанной им медицинской помощи и формирует приверженность застрахованных лиц к лечению. Это специалисты, которые занялись и проверкой работы врачей, конечно, при согласии пациента. Страховые представители ведут прием в поликлиниках и больницах. К представителю СМО можно обратиться через call-центры СМО, через контакт-центр ТФ ОМС Воронежской области, связаться по телефону «горячей линии» СМО, в которой Вы получили полис ОМС. График дежурств страховых представителей в медицинских организациях города и области размещен на главной странице сайта ТФ ОМС Воронежской области в блоке «Дежурства страховых поверенных».

Страховые представители помогут при обращении в страховую компанию если:

- необходима консультация по вопросам получения бесплатной медицинской помощи по ОМС;
 - необходимо содействие при получении бесплатной медицинской помощи по ОМС;
 - имеются претензии к МО;
 - необходимо организовать экспертизу качества оказанной Вам медицинской помощи;
 - необходимо получить информацию об оказанных Вам в системе ОМС медицинских услугах и их стоимости;
 - не состоялась плановая госпитализация.
- Страховые представители проинформируют:
- о возможности прохождения диспансеризации взрослого населения;
 - о возможности прохождения второго этапа диспансеризации (в случае необходимости);
 - о возможности прохождения профилактических медицинских осмотров, оплата которых осуществляется за счет средств ОМС;

– поинтересуются мнением об оказанной медицинской помощи, о качестве организации диспансеризации.

Страховые представители в стационарах примут участие в разрешении возникших проблем, независимо от того какой страховой компанией выдан полис ОМС, если:

- предлагают оплатить какие-либо медицинские услуги в период госпитализации;
- отказали в бесплатной госпитализации при наличии направления или в экстренной ситуации;
- отказали в ознакомлении с медицинской документацией, в выдаче ее копий;
- предлагают оплатить транспортировку для консультации или организовать доставку биологических материалов в другое медицинское учреждение;
- предлагают подписать согласие на отказ от предоставления бесплатной медицинской помощи в пользу платной;
- отказали в реализации права на проведение консилиума и/или консультаций специалистов;
- возникли претензии к действиям медицинского и иного персонала стационара;
- имеются иные вопросы по порядку и условиям получения бесплатной стационарной медицинской помощи.

Уже более 20 лет в *территориальном фонде* (ТФ) ОМС Воронежской области функционирует отдел защиты прав граждан и организации контроля объемов и качества медицинской помощи в системе ОМС, который занимается вопросами мониторинга обращений граждан [4,5]. При этом безусловным приоритетом в работе ТФ ОМС Воронежской области является обеспечение условий для получения застрахованными гражданами бесплатной медицинской помощи надлежащего качества в объеме «Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов на территории Воронежской области» [6]. По словам председателя Федерального фонда ОМС – Натальи Стадченко, – «каждый пациент должен знать имя и телефон своего страхового поверенного. Персональные страховые представители будут сопровождать пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи: следить за ходом лечения, оказывать правовую поддержку, а при необходимости организовывать экспертизу качества любых медицинских услуг».

На кафедре общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии Инсти-

туда дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко в 2016 году разработана программа и начата подготовка страховых поверенных, т.к. по словам разработчиков проекта, создание службы страховых поверенных — необходимый шаг в совершенствовании системы защиты прав пациентов [7]. По указанной программе возможна подготовка страховых поверенных по всем разрешённым уровням. За период 2016-2017 г.г. на кафедре прошли подготовку всего 33 страховых поверенных. Подготовка, конечно, проводится и в других вузах страны. Но давайте рассмотрим численность страховых поверенных, осуществляющих работу с застрахованными гражданами в Воронежской области по всем направлениям на начало 2018 года. Их число составляет по 1 уровню 104 человека (все обучены), по 2 уровню – 62 человека (все обучены) и по 3 уровню 48 человек (обучено только 7 человек), при этом нагрузка на специалиста первого уровня составляет 22603, а второго уровня – 34932 застрахованных граждан. Общероссийская статистика – 37 077 и 36 475 соответственно. Т.е., если сравнить число проученных на кафедре общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии Института дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко и число страховых поверенных, задействованных в работе по трём уровням, то видно, что они все могли пройти обучение, не выезжая за пределы области. Анализ обращений граждан в ТФ ОМС ВО и СМО за 2016-2017 годы показывает, что в структуре обращений застрахованных лиц произошли изменения.

С введением института страховых представителей выросла доля консультативной помощи застрахованным гражданам и снизилась

доля заявлений и обоснованных жалоб, что особенно наглядно проявилось в 2017 году (все-го обоснованных жалоб – 74, из них: за отказ в медицинской помощи по программе ОМС – 4, снижение с 4,8% в 2016 году до 2,4% в 2017 году, на лекарственное обеспечение – 23, на взимание денежных средств за медицинскую помощь по программе ОМС – 7, снижение с 44,2% в 2016 году до 7,4% в 2017 году). ТФ ОМС ВО были проведены мероприятия по разработке и внедрению информационных автоматизированных систем для сопровождения деятельности СМО и МО в части формирования списков застрахованных граждан, подлежащих проведению профилактических мероприятий, и работы контакт-центра в режиме онлайн – была сформирована система персонифицированного учета всех обращений граждан, отлажен контроль за своевременностью и результатами их рассмотрения. Вышесказанное свидетельствует о положительных результатах работы в режиме онлайн страховых поверенных с застрахованными гражданами при их обращении за медицинской помощью. С учетом изложенного можно констатировать, что с развёртыванием работы института страховых поверенных на территории Воронежской области значительно расширился арсенал защиты прав и законных интересов застрахованных граждан, повысилась оперативность реагирования на случаи возникновения проблемных вопросов у граждан при обращении за медицинской помощью. Поэтому так важен более тесный контакт между ТФ ОМС Воронежской области и кафедрой общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии Института дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко по подготовке страховых поверенных всех уровней.

FORMATION OF INSURED ATTORNEYS IN THE VORONEZH REGION

YU.E. ANTONENKOV, A.V. DANILOV, T.B. KATASHINA, N.N. CHAIKINA

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University,
10 Studencheskaya Str., Voronezh, Voronezh region, 394036, Russia*

Abstract. This article is devoted to the formation and current results of the Institute of Insurance Attorneys in the Voronezh region. It is shown that along with traditional methods of retrospective assessment of the quality of medical care, operative monitoring of the current situation on the basis of information obtained through insurance attorneys and contact centers will significantly improve the control over the provision of proper medical care in the mandatory health insurance system. It is emphasized that on the basis of resolving the issues raised by the President of the Russian Federation, discussed by the Government of Russia and the Ministry of Health, the OMC system is being improved. Expansion of duties of insurers is one

of such issues. In fact, a separate structure is formed between the patient and the health care system in the person of the institute of insurance attorneys. Insurance attorneys conduct reception in polyclinics and hospitals. Their main mission is to provide advice to insured citizens directly in the medical organization and to respond to their treatment related to the medical care process. In other words, we are talking about accompanying each patient with a specific insurance attorney, to which he is attached, or "health manager", as they are called by the Minister of Health of Russia, VI. Skvortsova.

Keywords: insurance attorneys, operative monitoring, medical aid, contact center.

Литература

1. Конституция Российской Федерации // Российская газета – Федеральный выпуск от 21 января 2009 г. №4831.
2. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Российская газета от 23 ноября 2011 г. №263.
3. Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 11.05.2016г. №88 «Об утверждении регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи».
4. Данилов А.В., Каташина Т.Б. Мониторинг обращений граждан как важнейшее условие обеспечения надлежащего оказания медицинской помощи в системе ОМС // Медицинское право. Федеральный научно-практический журнал. 2016. Т. 2, №2(4). С. 69–75.
5. Повышение качества медицинской помощи населению / Есауленко И.Э. и [др.]. Воронеж: «Научная книга», 2011. 148 с.
6. Постановление правительства Воронежской области от 28.12.2016 №1004 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов на территории Воронежской области».
7. Сыч Г.В., Антоненков Ю.Е., Косолапов В.П., Смольянинов С.В., Чайкина Н.Н. Организация охраны здоровья населения в медицинских организациях. Учебно-методическое пособие. Воронеж, 2017. 115 с.

References

1. Russian Constitution. Rossiyskaya Gazeta – Federal edition, dated 21 January 2009, No. 4831. Russian.
2. Federal law of 21.11.2011 No. 323-F3 "on the basics of health protection of citizens in the Russian Federation". Rossiyskaya Gazeta of 23 November 2011 №263. Russian.
3. Order of the Federal compulsory health insurance Fund of 11.05.2016 №88 "on approval of the rules of interaction of participants of compulsory medical insurance with information support of insured persons at all stages of providing them with medical care". Russian.
4. Danilov AV, Katashina TB. Monitoring obrashchenij grazhdan kak vazhnejshee uslovie obespecheniya nadlezhashchego okazaniya medicinskoj pomoshchi v sisteme OMS [Monitoring of citizens' appeals as the most important condition for ensuring the proper provision of medical care in the CHI system]. Medicinskoe pravo. Federal'nyj nauchno-prakticheskij zhurnal. 2016;2(2(4)):69-75. Russian.
5. Esaulenko IEN, et al. Povyshenie kachestva medicinskoj pomoshchi naseleniyu [Improving the quality of medical care]. Voronezh: «Nauchnaya kniga»; 2011. Russian.
6. Resolution of the government of the Voronezh region of 28.12.2016 №1004 "on the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019 in the Voronezh region". Russian.
7. Sych GV, Antonenkov YUE, Kosolapov VP, Smol'yaninov SV, CHajkina NN. Organizaciya okhrany zdorov'ya naseleniya v medicinskikh organizacijakh. Uchebno-metodicheskoe posobie [Organization of public health protection in medical organizations. Educational and methodical manual]. Voronezh; 2017. Russian.

ПРОБЛЕМА СТАТИСТИЧЕСКОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ В БИОМЕХАНИКЕ И В БИОФИЗИКЕ
В ЦЕЛОМ

В.В. ЕСЬКОВ

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

Аннотация. После доказательства реальности гипотезы Н.А. Бернштейна «о повторении без повторений» в биомеханике (в виде эффекта Еськова-Зинченко) эти новые подходы начали распространяться на разные параметры гомеостатических систем. Несколько позже был представлен эффект Еськова-Филатовой на примере кардиоинтервалов в динамике поведения сердечно-сосудистой системы. Возникает вопрос о возможности подтверждения таких эффектов в биомеханике. В работе показано отсутствие статистической устойчивости треморограмм одного человека (в режиме $N=15$ повторов регистрации треморограмм) и отсутствие устойчивости треморограмм 15-ти разных испытуемых. Тем самым доказывается эффект Еськова-Филатовой в динамике треморограмм (т.е. в биомеханике). В этом случае 15 выборок треморограмм одного человека (в неизменном гомеостазе нервно-мышечной системы демонстрирует более низкую статистическую устойчивость ($K < 4$), чем группа 15-ти разных испытуемых (в релаксации $K \leq 15$). Это окончательно завершает любые попытки применения стохастики в биомедицине. Особенно это касается изучения гомеостаза и нервно-мышечной и кардио-респираторной функциональных систем.

Ключевые слова: эффект Еськова-Филатовой, треморограммы, гомеостаз, устойчивость параметров, нервно-мышечная система.

Введение. В биомеханике уже твердо доказано отсутствие статистических совпадений для подряд получаемых выборок *треморограмм* (ТМГ) и *теппинграмм* (ТПГ) у одного и того же испытуемого, находящегося в неизменном гомеостазе [1-6,11,13,14]. Это получило название эффекта Еськова-Зинченко, и он этот эффект доказывает справедливость гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений». На особую динамику живых систем еще в 1948 г. (*science and complexity*) обращал внимание W. Weaver, вводя понятие *систем третьего типа* (СТТ) – *organized complexity*. Последние годы – это стало предметом особого обсуждения и в группе ученых из Стэнфордского университета [21], и в публикациях Г.Р. Иваницкого по проблеме моделирования биосистем с эволюцией и неустойчивостью в динамике поведения различных живых систем.

В нашей классификации мы будем говорить о СТТ-*complexity*, но в понятие *complexity* мы вкладываем иной смысл, чем это делали два известных нобелевских лауреата (I.R. Prigogine и M. Gell-Mann) вместе с выдающимся физиком 20-го века J.A. Wheeler. Все трое ученых в своих публикациях пытались доказать возможность описания СТТ-*complexity* (живых систем) с позиций динамического хаоса

Лоренца, но это оказалось ошибкой. Живые системы не могут демонстрировать аттрактор Лоренца, для них характерны квазиаттракторы [1-5,8,9,11,12,14,16,18-20,22-30], для которых характерна статистическая неустойчивость выборок $x_i(t)$ параметров гомеостаза и отсутствие свойства перемешивания (нет инвариантности мер), нет сходимости автокорреляционных функций $A(t)$ к нулю и нет положительных констант Ляпунова [20,22-30].

Аналогичные проблемы, как, оказалось, возникают не только в биомеханике, но и в физиологии и биофизике *сердечно-сосудистой системы* (ССС), где регуляция любых компонент x_i всего вектора состояния ССС в виде $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ происходит в режиме статистической неустойчивости [6-9,12-14,22-30]. В настоящем сообщении мы это демонстрируем на примере треморограмм (ТМГ) в виде *эффекта Еськова-Филатовой* (ЭЕФ), который впервые был получен на выборках *кардиоинтервалов* (КИ) и других параметров *сердечно-сосудистой системы* (ССС) [10,15,18].

Цель исследования – оценка особенностей хаотической динамики треморограмм (хаотических микродвижений верхних конечностей человека) с позиции ТХС и эффекта Еськова-Филатовой.

Объекты и методы исследования. В исследовании приняли участие испытуемые, проживающие на территории Ханты-Мансийского автономного округа Югры не менее 5 лет. Средний возраст обследуемых: 27–30 лет, у испытуемых регистрировались параметры тремора с помощью биофизического измерительного комплекса, разработанного в лаборатории Биокибернетики и биофизики сложных систем при СурГУ. Установка включает металлическую пластинку, которая крепится жестко к пальцу испытуемого, токовихревой датчик, усилитель, *аналого-цифровой преобразователь* (АЦП) и компьютер с оригинальным программным обеспечением.

В качестве фазовых координат, помимо координаты $x_1=x(t)$ перемещения конечности, использовалась координата скорости перемещения пальца $x_2=v(t)=dx_1/dt$. Перед испытуемыми стояла задача удержать палец в пределах заданной области, осознанно контролируя его неподвижность. Каждый испытуемый проходил 15 серий экспериментов ($N=15$), в каждой из которых регистрация тремора проводилась 15 раз ($n=15$) в спокойном состоянии. Регистрируемые с помощью АЦП треморограммы, квантовались с периодом квантования всех треморограмм, $t=0,01$ сек. и регистрировались в виде файла (общее время регистрации любой j -й выборки $T=5$ сек., количество точек в раскрытом файле $z=500$).

Затем производилось попарное сравнение отрезков треморограмм для каждой выборки треморограмм испытуемого на предмет принадлежности всех этих выборок к общей генеральной совокупности (у одного и того же испытуемого). Для этого строились матрицы парного сравнения выборок ТМГ в режиме $N=15$ -ти повторений [20,22–26,28]. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 10». Анализ соответствия вида распределения полученных данных закону нормального распределения производился на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. При использовании непараметрического парного сравнения треморограмм с помощью критерия Вилкоксона были построены матрицы для каждого испытуемого в спокойном состоянии.

Результаты и их обсуждения. В настоящем сообщении представлены результаты детального изучения параметров НМС в режиме 15-ти повторов (для каждого из 15-ти испытуе-

мых) в неизменном гомеостазе *нервно-мышечной системы* – НМС (релаксация, испытуемые находились в свободном состоянии).

В эффекте Еськова-Зинченко базовый постулат декларирует отсутствие статистической устойчивости (нет совпадений подряд полученных выборок x_i) для любых параметров гомеостатичной биосистемы. У нас речь идет о НМС, в которой сейчас мы выделили тремор, как произвольное движение. Продемонстрируем это утверждение в режиме многократных повторов регистрации тремора.

Первоначально производились парные сравнения выборок треморограмм, полученных в одной серии $N=1$ из $n=15$ -ти повторов регистрации треморограмм (по 500 точек – значений $x_1(t)$ координат пальца по отношению к токовихревому датчику регистрации тремора). Такие выборки по 500 точек не могут продемонстрировать парное совпадение по критерию Вилкоксона, что и представлено в табл.1 и табл. 2 в виде значений p (критическое значение $p<0,05$).

Характерный пример одной такой матрицы (из 15-ти выборок ТМГ в неизменном гомеостазе одного и того же человека) представлен в табл. 1. Здесь мы имеем всего $k=3$ – число пар выборок ТМГ, которые (эти две сравниваемые) можно отнести к одной генеральной совокупности. Это характерный пример матрицы при повторных регистрациях $n=500$ ТМГ в каждой такой выборке. Очевидно, что это число $k_1=3$ существенно меньше $k_2=13$ из табл. 2, где представлена матрица сравнений 15-ти разных выборок ТМГ от 15-ти разных испытуемых.

Существенно, что в табл. 1 нет ни одной пары сравнения, в которой бы статистически совпадали две соседние выборки ТМГ. В этом случае их статистические функции $f_j(x)$ совпадали бы, т.е. $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$, но это возможно (как мы доказали в наших многочисленных исследованиях) с крайне низкой вероятностью $P\leq 0,05$ (фактически, это невозможное событие) и тогда с чем до настоящего времени работают биологи и медики при измерении параметров НМС? Если мы не можем два раза подряд повторить выборки x_i параметров гомеостаза (у нас речь идет о ТМГ, т.е. о гомеостазе НМС), то как работать с выборками в медицине, биологии, психологии?

В табл. 2, наоборот, поддиагональные элементы демонстрируют два совпадения для двух подряд получаемых выборок ТМГ, т.е. когда

$f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$. Это 7-я и 8-я пара и 1 и 12-я пара, для которых выборки статистически совпадают. Это очень высокий процент совпадений выборок, но при этом мы сравниваем разных людей (которые, как у нас получается, статистически похожи друг на друга больше, чем один испытуемый на самого себя в табл. 1, где $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$). Как тогда можно сравнивать разных испытуемых (если их выборки совпадают) и как различать разные гомеостазы НМС у одного испытуемого, если две, получаемые подряд x_i , их выборки ТМГ, оказались разные (почти все)?

испытуемых демонстрирует большее статистическое сходство, чем (в табл. 1) один испытуемый в режиме 15-ти повторов регистрации выборок ТМГ (в неизменном гомеостазе). Возникает фундаментальная проблема физиологии человека биофизики сложных систем: как различать разных испытуемых, если каждый из них может демонстрировать более низкую (при сравнении самого себя) статистическую схожесть, чем разные испытуемые (при их сравнении между собой). Это крайне парадоксальная ситуация, физиологическое объяснение которой еще предстоит выполнить. Но при этом, несомненно то, что традиционная статистика не работает в оценке ТМГ. О какой репрезентативности идет речь, если выборки уникальны (статистически произвольно неповторимы)?

Таблица 1

Матрица парного сравнения 15-ти выборок треморограмм одного испытуемого при повторных экспериментах ($k_1=3$) с помощью непараметрического критерия Р Вилкоксона (критический уровень $P \geq 0,05$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,73	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,73		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,18	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,01	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
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Таблица 2

Матрица парного сравнения 15-ти выборок треморограмм разных испытуемых ($k_2=13$) с помощью непараметрического критерия Ньюмана-Кейлса (критический уровень $P \geq 0,05$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	1,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	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	1,00	0,01
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,01	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
6	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
7	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
11	0,01	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,41	0,01	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00
12	1,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Фактически, мы наблюдаем эффект Еськова-Филатовой (который мы классифицируем как парадокс) для ТМГ, когда группа из разных

Если матрицы парных сравнений выборок ТМГ могут демонстрировать эффект статистической неустойчивости, то возникает проблема выбора меры, которая бы могла показать различия между группой и отдельным испытуемым. Более того, сейчас мы показали, что группа из разных испытуемых может быть статистически более подобна, чем один (отдельный) испытуемый при сравнении своих данных (при неизменном гомеостазе). Парадокс Еськова-Филатовой окончательно подрывает возможности стохастики в оценке НМС, но и низкие значения k в любых таких таблицах (табл. 1 и 2) – это тоже очень серьезный повод для анализа возможностей стохастики в оценке изменений (или неизменности?) гомеостаза отдельно-го человека или целой группы испытуемых [1-7,11-14,22-30].

Новая теория гомеостаза основывается на статистической неустойчивости подряд получаемых выборок для одного и того же организма человека, находящегося в одном, неизменном гомеостазе. Эта гомеостатическая неизменность характеризуется стохастическим хаосом подряд получаемых выборок x_i , но при этом при их парном сравнении для разных видов регуляторных систем (разных ФСО) все-таки регистрируется некоторая (небольшая) доля стохас-

тики [1-7,11-14,16-21,28].

Матрицы парных сравнений выборок треморограмм являются эффективным инструментом оценки гомеостаза для таких сложных (гомеостатических) систем. Оказалось, что ТМГ тоже демонстрируют стохастическую неустойчивость подряд получаемых выборок. Однако, кроме неопределенности 2-го типа, мы сейчас предлагаем эффект Еськова-Филатовой, в котором для ТМГ мы имеем большее статистическое совпадение в группе разных людей, чем для одного человека в режиме «повторений без повторений».

Для оценки динамики таких (подобных гомеостатических) систем предлагается также рассчитывать площади (или объемы) квазиаттракторов и производить анализ существенных (или несущественных) различий этих КА. С позиций развиваемой ТХС существенные изменения характеризуются двукратным (и более) изменением площади (объема) КА или выходом 2-го KA_2 за пределы 1-го KA_1 [3-9,11-14].

Заключение. Многочисленные повторы регистрации треморограмм, выполненные на

более чем 200 испытуемых, показали статистическую неустойчивость для подряд получаемых выборок ТМГ. Все эти данные позволяют перенести эффект Еськова-Зинченко из области биомеханики и на другие параметры гомеостаза организма человека (у нас речь идет о гомеостазе НМС). Это накладывает серьезные ограничения на возможности использования стохастических подходов в оценке неизменности (или, наоборот, изменений) гомеостаза НМС. Предлагается расчет матриц парных сравнений выборок параметров НМС или расчет параметров квазиаттракторов (что гораздо проще и менее трудоемко).

Однако, даже многократные повторы регистрации ТМГ у одного и того же испытуемого не исключают возможности возникновения парадокса Еськова-Филатовой. В этом случае группа разных испытуемых может быть между собой статистически более подобна (похожа), чем один испытуемый подобен самому себе (в режиме n -кратных повторений регистрации ТМГ в неизменном гомеостазе).

THE PROBLEM OF STATISTICAL INSTABILITY IN BIOMECHANICS AND BIOPHYSICS IN GENERAL

V.V. ESKOV

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

Abstract. New approaches began to extend to different parameters of homeostatic systems after the proof of the hypothesis of N.A. Bernstein about «repetition without repetition» in biomechanics (in the form of the effect of Eskov-Zinchenko). Later, the effect of Eskov-Filatova was presented on the example of cardiointervals in the dynamics of the behavior of the cardiovascular system. The question arises as to the possibility of confirming such effects in biomechanics. It is shown that the statistical stability of one human's tremorograms (in the $N=15$ repetitions regime for recording tremorograms) and the stability of the tremorograms of 15 different subjects is absent. Consequently, the effect of Eskov-Filatova in the dynamics of tremorograms (i.e. in biomechanics) is proved. In this case, 15 samples of one human's tremorograms (in the unchanged homeostasis of the neuromuscular system demonstrate a lower statistical stability ($K<4$) than the group of 15 different subjects (in the relaxation of $K\leq 15$). This completes any attempts to use stochastics in biomedicine, especially in the study of homeostasis and neuromuscular and cardiorespiratory functional systems.

Keywords: the effect of Eskov-Filatova, tremorograms, homeostasis, stability of parameters, neuromuscular system.

Introduction. In biomechanics, the absence of statistical coincidences for successively obtained samples of *tremorograms* (TMG) and *tappinggrams* (TPG) in the same subject in unchanged homeostasis has been proved [1-6,11,13,14]. This is the effect of Eskov-Zinchenko. This effect is a proof of the hypothesis of N.A. Bernstein about «repetition without repetition». In 1948 *W. Weaver*

drew attention to the special dynamics of living systems (science and complexity) and introduced the concept of the *third type of systems* (TTS) – organized *complexity*. Recently this fact has become a subject of discussion both in the group of scientists from Stanford University [21], and in the publications of G.R. Ivanitsky on the problem of mod-

eling biosystems with evolution and instability in the dynamics of behavior of various living systems.

In our classification, we will talk about TTS-complexity. But from our point of view, the concept of complexity has a different meaning than for the two famous Nobel laureates (I.R. Prigogine and M. Gell-Mann), along with the distinguished physicist of the 20th century J.A. Wheeler. These researchers in their publications tried to prove the possibility of describing TTS-complexity (living systems) from the viewpoint of the dynamic chaos of Lorenz, but this turned out to be a mistake. Living systems can not demonstrate the Lorenz attractor, they are characterized by quasi-attractors [1-5,8,9,11,12,14,16,18-20,22-30], which have statistical instability of the homeostasis parameters $x_i(t)$, there is no mixing property (there is no invariance of measures), there is no convergence of autocorrelation functions $A(t)$ to zero, there are no positive Lyapunov constants [20,22-30].

It turned out that similar problems arise not only in biomechanics, but also in the physiology and biophysics of the cardiovascular system, where the regulation of any components x_i of the entire state vector of the cardiovascular system in the form $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ occurs in the statistical instability regime [6-9,12-14,22-30]. In this report, we demonstrate this by the example of tremorograms (TMG) in the form of the effect of Eskov-Filatova (EEF), that was first obtained on the samples of cardiointervals (CI) and other parameters of the cardiovascular system [10,15,18].

The purpose of this study is to assess the features of the chaotic dynamics of tremorograms (chaotic micromovements of the upper limbs of a human) from the position of TCS and the effect of Eskov-Filatova.

Object and methods of research. The study involved subjects who live in the territory of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of Ugra for at least 5 years. The average age of the subjects is 27-30 years. The subjects recorded tremor parameters with the help of a biophysical measuring complex developed in the Laboratory of Biocybernetics and Biophysics of Complex Systems at the Surgut State University. The installation includes a metal plate that is fixed rigidly to the finger of the subject, an eddy current sensor, an amplifier, an analog-to-digital converter (ADC), and a computer with original software.

We used phase coordinates such as the coordinates of the limb movement $x_i=x(t)$, the coordinate of the speed of the finger movement

$x_2=v(t)=dx_1/dt$. Subjects need to keep their finger within the certain area, consciously controlling its immobility. Each subject underwent 15 series of experiments ($N=15$). In each series, the tremor was recorded 15 times ($n=15$) in a calm state. Tremorograms were recorded with the aid of an ADC and quantized with a quantization period of all tremorograms $t=0,01$ sec. and registered as a file (the total time of registration of any j -th sample $T=5$ seconds, the number of points in the file $z=500$).

Then a pairwise comparison of the segments of the tremorograms was performed for each sample of the subject's tremorograms in order to reveal the belonging of these samples to the general population (for the same subject). For this purpose, matrices of pairwise comparison of TMG samples were constructed in the $N=15$ repetition regime [20,22-26,28]. The statistical processing of data was carried out using the software package «Statistica 10». An analysis of the correspondence between the type of distribution of the obtained data to the law of normal distribution was made on the basis of the calculation of the Shapiro-Wilk criterion. Using nonparametric paired comparison of tremorograms using the Wilcoxon test, matrices were constructed for each subject in a calm state.

Results of the study and discussion. This report presents the results of a detailed study of the parameters of NMS in a mode of 15 repetitions (for each of 15 subjects) in the unchanged homeostasis of neuromuscular system - NMS (relaxation, subjects were in a free state).

The basic postulate in the effect of Eskov-Zinchenko declares the lack of statistical stability (there are no coincidences in succession of the received samples x_i) for any parameters of the homeostatic biosystem. We are talking about NMS, in which we singled out tremor as an involuntary movement. This statement we will demonstrate in the mode of repeated registrations of tremor.

First, we performed pair comparisons of samples of tremorograms obtained in one series of $N=1$ from $n=15$ repetitions of registration of tremorograms (500 points $x_i(t)$ coordinates of the finger relative to the eddy-current sensor of tremor registration). Such samples of 500 points can not show a pairwise coincidence according to the Wilcoxon test. This fact is presented in table 1 and table 2 as p values (critical value $p<0,05$).

Table 1

Matrix of pairwise comparison of 15 samples of tremorograms for one subject in repeated experiments ($k_1=3$), non-parametric p Wilcoxon test was used (critical level $P \geq 0,05$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,73	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,73		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,18	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,01	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
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Table 2

Matrix of pairwise comparison of 15 samples of tremorograms of different subjects ($k_2=13$), non-parametric Newman-Keils criterion was used (critical level $P \geq 0,05$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	1,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	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	1,00	0,01
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,01	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
6	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
7	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
11	0,01	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,41	0,01	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00
12	1,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

A typical example of such a matrix (out of 15 samples of TMG in the unchanged homeostasis of the same human) is presented in table 1. Here we have only $k=3$ – the number of pairs of samples TMG, which can be attributed to one general population (these two are compared). This is a typical example of a matrix with repeated registrations of $n=500$ TMG in each sample. Obviously, the number $k_1=3$ is much smaller than $k_2=13$ from table 2, where the matrix of comparisons of 15 different samples of TMG from 15 different subjects is presented.

It is significant that in table 1 there is no comparison pair, for which two neighboring samples of TMG were statistically coincident. In this case, their statistical functions $f_j(x)$ coincide, i.e. $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$. But it is possible (as we proved in our

numerous studies) with a very low probability $P \leq 0,05$ (in fact, this is an impossible event). Therefore, with what do biologists and physicians work so far in the measurement of NMS parameters? If we can not repeat the samples of x_i parameters of homeostasis two times in a row (we are talking about TMG, that is, about the homeostasis of NMS), how to work with samples in medicine, biology, psychology?

In table 2, on the contrary, the sub-diagonal elements show two coincidences for two consecutives received TMG samples, i.e. when $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$. These are the 7th and 8th pairs and the 1st and 12th pairs, for which the samples are statistically the same. This is a very high percentage of sampling coincidences. But at the same time, we compare different people. Based on the results, these people are statistically more similar to each other than one subject to himself in table 1, where $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$. Therefore, how can we compare the different subjects (their samples coincide) and how to distinguish between different homeostasis of NMS in one subject, if two successively received x_i , their samples of TMG, are different (almost all)?

In fact, we observe the effect of Eskov-Filatova for TMG (that we classify as a paradox) when a group of different subjects demonstrates a greater statistical similarity than (in table 1), one subject in the regime of 15 repetitions of recording TMG samples (in constant homeostasis). A fundamental problem arises in the physiology of human in the biophysics of complex systems: how to distinguish between different subjects, if each of them can show a lower (by comparison of himself) statistical similarity than different subjects (when compared with each other). This is a paradoxical situation, there is no physiological explanation. At the same time, there is no doubt that traditional statistics do not work in the estimation of TMG. What kind of representativeness can be said if the samples are unique (statistically arbitrarily unrepeatable)?

In the case of demonstrating the statistical instability effect for the matrix of pairwise comparisons of TMG samples, the problem of choosing a measure arises. This problem shows the differences between the group and the individual subject.

Moreover, we have now shown that a group of different subjects may be statistically more similar than one (individual) subject when comparing their data (with unchanged homeostasis). The paradox of Eskov-Filatova definitively denies the possibility of stochastics in the estimation of NMS. But low values of k in any such tables (tables 1, 2) is also a very serious reason for analyzing the possibilities of stochastics in assessing the changes (or immutability?). Of the homeostasis of an individual or a whole group of subjects [1-7,11-14,22-30].

The new theory of homeostasis is based on the statistical instability of successively obtained samples for the same human organism in unchanged homeostasis. This homeostatic invariance is characterized by the stochastic chaos in succession of the received samples x_i . However, some (small) share of stochastics is registered for pairwise comparison for different types of regulatory systems (different FSO) [1-7,11-14,16-21,28].

Matrices of pairwise comparisons of samples of tremorograms are an effective tool for estimating homeostasis for such complex (homeostatic) systems. It turned out that TMG also demonstrate stochastic instability in a row of received samples. However, in addition to type 2 uncertainty, we propose the effect of Eskov-Filatova, in which there is a greater statistical coincidence in a group of different people than for one human in a mode of «repetition without repetition».

To estimate the dynamics of such systems (similar homeostatic), it is also proposed to calculate the areas (or volumes) of quasi-attractors and to analyze the essential (or insignificant) differences in QA. From the point of view of TCS, significant changes are characterized by a twofold (or more) change in the area (volume) of the QA or the output of the 2-nd QA₂ beyond the limits of the 1-st QA₁ [3-9,11-14].

Conclusion. Numerous repetitions of registration of tremorograms performed on more than 200 subjects showed statistical instability for successively obtained samples of TMG. All these data allow us to transfer the effect of Eskov-Zinchenko from the field of biomechanics to other parameters of the homeostasis of the human organism (for example, homeostasis of NMS). This seriously limits the possibility of using stochastic approaches in assessing the invariance (or the changes) of homeostasis of NMS. It is proposed to calculate matrices of pair comparisons of samples of NMS parameters or calculate the parameters of quasi-attractors (that is much simpler and less laborious).

However, even repeated repetitions of registration of TMG in the same subject do not exclude the possibility of the paradox of Eskov-Filatova. In this case, the group of different subjects may be statistically more similar (similar to each other) than one subject is similar to himself (in the n -fold repetition mode of registration of TMG in unchanged homeostasis).

Литература

1. Башкатова Ю.В., Карпин В.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Статистическая и хаотическая оценка параметров кардиоинтервалов в условиях физической нагрузки // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 2. С. 5–10. DOI: 10.12737/12005.
2. Гавриленко Т.В., Майстренко Е.В., Горбунов Д.В., Черников Н.А., Берестин Д.К. Влияние статической нагрузки мышц на параметры энтропии электромиограмм // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 7–12. DOI: 10.12737/17018
3. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69. DOI: 10.12737/article_594cee666de95.92572257

References

1. Bashkatova YUV, Karpin VA, Es'kov VV, Filatova DYU. Statisticheskaya i khaoticheskaya ocenka parametrov kardiointervalov v us-loviyakh fizicheskoy nagruzki [Statistical and chaotic estimation of parameters of R-R intervals in terms of physical load]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;2:5-10. DOI: 10.12737/12005. Russian.
2. Gavrilenco TV, Maystrenko EV, Gorbunov DV, Chernikov NA, Berestin DK. Vliyanie staticheskoy nagruzki myshts na parametry entropii elektromiogramm [Thermodynamic method in analyzing the parameters bioelectrical muscles at different static loads]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(4):7-12. DOI: 10.12737/17018 Russian.
3. Galkin VA, Popov YuM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeostaticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. DOI:

- 10.12737/article_594ceea666de95.92572257. Russian.
4. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции complexity: монография. Тула: изд-во ТулГУ, 2016. 372 с.
 4. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovaniye gomeostaza i ehvolyucii complexity: monografiya [Mathematical modelling of homeostasis and the evolution of complexity: the monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
 5. Еськов В.В. Эволюция систем третьего типа в фазовом пространстве состояний // Вестник кибернетики. 2017. №3 (27). С. 53–58.
 5. Es'kov VV. Evolyutsiya sistem tret'ego tipa v fazovom prostranstve sostoyaniy [Evolution of systems of the third type in the phase space of states]. Vestnik kibernetiki. 2017;3(27):53-8. Russian.
 6. 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
 6. 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.
 7. Еськов В.М., Вохмина Ю.В., Горбунов С.В., Шейдер А.Д. Кинематика гомеостатических систем // Вестник кибернетики. 2017. № 2 (26). С. 87–93.
 7. Es'kov VM, Vokhmina YUV, Gorbunov SV, Shejder AD. Kinematika gomeostaticeskikh sistem [Kinematics of homeostatic systems]. Vestnik kibernetiki. 2017;2(26):87-93. Russian.
 8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с.
 8. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticeskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.
 9. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.
 9. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticeskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
 10. Еськов В.М., Зилова В.Г., Фудин Н.А., Хадартцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадартцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадартцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
 10. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kupeeov VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannyye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: ООО RIF «INFRA»; 2008. Russian.
 11. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю. Сложные системы в психофизиологии представляют эффект «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна // Российский психологический журнал. 2016. Т.13, №2. С. 205–224.
 11. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Veraksa AN, Filatova DYu. Slozhnyye sistemy v psikhofiziologii predstavlyayut effekt «povtorenie bez povtoreniy» N. A. Bernshyteyna [Complex systems in psychophysiology represent the effect of "repetition without repetition" of NA Bernshyteyn]. Rossiyskiy psikhologicheskiy zhurnal. 2016;13(2):205-24. Russian.
 12. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Естественное: от стохастики к хаосу и самоорганизации // Вестник кибернетики. 2017. № 1 (25). С. 121–127.
 12. Es'kov VM, Zinchenko YUP, Filatova OE. Estestvoznaniye: ot stokhastiki k khaosu i sa-moorganizatsii [Natural science: from stochastics to chaos and self-organization]. Vestnik kibernetiki. 2017;1(25):121-7.

13. 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.

14. Еськов В.М., Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция понятия гомеостаза: детерминизм, стохастика, хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 984–997.

15. 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.

16. Зимин М.И., Гавриленко Т.В., Берестин Д.К., Черников Н.А. Определение принадлежности объекта к хаотическим системам на основе метода структурной минимизации риска // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. № 4. С. 73–86. DOI: 10.127037/7654.

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

18. Мирошниченко И.В., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В., Алексенко Я.Ю., Камалтдинова К.Р. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий по параметрам кардио-респираторной системы школьников // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 26–32. DOI: 10.12737/article_58ef6c7c341300.57619306.

19. Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Срыбник М.А., Глазова О.А. Сравнительный анализ хаотической динамики параметров кардио-респираторной системы детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 12–18. DOI: 10.12737/article_58ef6be3584c66.67747150.

20. Филатова О.Е., Баженова А.Е., Иляшенко Л.К., Григорьева С.В. Оценка параметров треморограмм с позиции эффекта Еськова-Зинченко //

Russian.

13. 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.

14. Es'kov VM, Filatova OE, Es'kov VV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya ponyatiya gomeostaza: determinizm, stokhastika, khaos-samoorganizatsiya [Evolution of the concept of homeostasis: determinism, stochastics, chaos-self-organization]. Biofizika. 2017;62(5):984-97. Russian.

15. 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.

16. Zimin MI, Gavrilenko TV, Berestin DK, Chernikov NA. Opredelenie prinadlezhnosti ob'ekta k khaoticheskim sistemam na osnove metoda strukturnoj minimizacii riska [Determination of the object belonging to chaotic systems based on the method of structural risk minimization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;4:73-86. DOI: 10.127037/7654. Russian.

17. 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.

18. Miroshnichenko IV, Filatova DYu, Zhivaeva NV, Aleksenko YaYu, Kamaltdinova KR. Otsenka effektivnosti ozdorovitel'nykh meropriyatii po parametram kardio-respiratornoy sistemy shkol'nikov [Evaluation of the effectiveness of health improvement measures according to the parameters of the cardio-respiratory system of schoolchildren]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:26-32. DOI: 10.12737/article_58ef6c7c341300.57619306. Russian.

19. Filatova DYu, El'man KA, Srybnik MA, Glazova OA. Sravnitel'nyy analiz khaoticheskoy dinamiki parametrov kardio-respiratornoy sistemy detsko-yunosheskogo naseleniya Yugry [Comparative analysis of the chaotic dynamics of the parameters of the cardio-respiratory system of the children and youth population of Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:12-8. DOI: 10.12737/article_58ef6be3584c66.67747150. Russian.

20. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Gpogop'eva CV. Ocenka parametrov tremorogramm s pozicii ehffekta Es'kova-Zinchenko [parameters of

Биофизика. 2018. Т. 63, № 2. С. 358–364.

21. Филатова О.Е., Яхно В.Г., Яхно Т.А., Самсонов И.Н. Хаос нейросетей мозга – признак гомеостатичности // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 3. С. 42–50. DOI: 10.12737/article_59df74be8bc611.71429249.

22. 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.

23. 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.

24. Eskov V.M., Filatova O.E., Provorova O.V., Khimikova O.I. Neural emulators in identification of order parameters in human ecology // Human Ecology. 2015. No. 5. P. 57–64.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

tremorogramm with position of the effect Eskova-Zinchenko]. Biofizika. 2018;63(2):358-64. Russian.

21. Filatova OE, Yakhno VG, Yakhno TA, Samsonov IN. KHaos nejrosetej mozga – priznak gomeostatchnosti [Chaos of brain neural networks is a sign of homeostaticity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:42-50. DOI: 10.12737/article_59df74be8bc611.71429249. Russian.

22. 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.

23. 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.

24. Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neyroemulyatory pri identifikatsii parametrov porjadka v ekologii cheloveka. Human Ecology. 2015;5:57-64. Russian.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

УДК: 611.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16072

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ПАРАМЕТРОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ ИСПЫТУЕМОГО В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

С.В. ПРОХОРОВ*, В.Е. ЯКУНИН**, Д.В. БЕЛОЩЕНКО***, Ю.В. БАШКАТОВА***

*Самарский государственный аэрокосмический университет им. акад. С.П. Королева (НИУ),
Московское шоссе, 34, Самара, 443086, Россия

**ФБГОУ ВПО «Тольяттинский государственный университет», ул. Белорусская, 14, Тольятти, 445020, Россия

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

Аннотация. С позиции теории хаоса-самоорганизации в работе изучены многократные повторы параметров кардиоинтервалов у испытуемых до и после физической нагрузки. Для всех полученных выборок кардиоинтервалов был выполнен сравнительный статистический анализ, рассчитаны площади квазиаттракторов, а также построены матрицы попарного сравнения выборок параметров кардиоинтервалов. Установлено, что любая дозированная физическая нагрузка ведет к перестройке в механизме регуляции кардиоинтервалов в направлении усиления хаоса. Об этом свидетельствует как анализ регистрации 15-ти повторов кардиоинтервалов у испытуемого (результат «совпадений» пар получается сходным: 13% (до нагрузки) и 8% (после нагрузки) от общего числа сравниваемых пар), так и изменения значения площадей квазиаттракторов, которые показывают статистически достоверные различия выборок и их кратное уменьшение после физической нагрузки у испытуемых. Полученные результаты демонстрируют эффективность разрабатываемых методов и подходов в анализе статистически неустойчивых физиологических процессов на примере сердечно-сосудистой системы человека.

Ключевые слова: кардиоинтервалы, физическая нагрузка, хаос-самоорганизация, критерий Вилкоксона, квазиаттрактор.

Введение. Изучение функциональных систем организма (ФСО) человека, а также степени физической подготовленности лиц, которые занимаются спортом регулярно или эпизодически, представляет особый интерес в рамках теории хаоса-самоорганизации (ТХС). Это позволяет прогнозировать их возможные изменения и получать важную информацию о текущей динамике исследуемых функций [1-3,5,6,8-12,14,17]. Исследования показывают, что именно нарушения в нервно-мышечные и сердечно-сосудистые системы (ССС) отражают наиболее ранние метаболические и гемодинамические сдвиги, являются фактором, определяющим характер изменений работоспособности и степень выраженности изменений в состоянии здоровья [9,14,16-18,28,29].

Цель исследования – является исследование динамики изменения параметров ССС у испытуемых на примере значений $x_1(t)$ параметров – кардиоинтервалов (КИ) в режиме многократных повторений до и после дозированной физической нагрузки. При этом, нами производился анализ ССС с позиций детерминистско-стохастической науки и новых методов ТХС, т.е. изучался хаос систем третьего типа

(СТТ) – *complexity* на примере ССС. Это представляет особый научно-практический интерес для оценки механизмов адаптации и для понимания принципов функционирования сложных систем (СТТ–*complexity*), а для медицины появляется уникальная возможность изучения параметров ССС с позиций хаоса выборок любых параметров x_i описывающих ССС человека в условиях релаксации, при нагрузках или при патологии [4,7-9,11-17,20-22,25,27,31,33].

Объекты и методы исследования. Наши исследования включали в себя изучение в режиме многократных повторений параметров ССС, а именно значений КИ у испытуемых (молодых девушек), проживающих на Севере РФ более 20 лет. Обследование испытуемых производили с помощью пульсоксиметра (ЭЛОКС-01 М, г. Самара). Регистрацию пульсовой волны осуществляли специальным фотооптическим датчиком (в виде прищепки), который крепили на дистальную фалангу указательного пальца правой руки. Регистрацию параметров ССС производили в положении сидя в течение 5 мин по 15 раз в неизменном гомеостазе. Показатели снимались в спокойном состоянии (без какого-либо воздействия) и после динами-

ческой нагрузки (стандартизированная проба 30 приседаний за 30 сек.). При помощи программы «ELOGRAPH» в режиме реального времени изучали динамику параметров ССС с одновременным построением гистограммы распределения длительности КИ [27,31-33].

Статистическая обработка выборок КИ в виде функции $x_1(t)$ и $x_2(t)=dx_1/dt$ (в ряде случаев и $x_3(t)=dx_2/dt$) осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 10». Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона). Были рассчитаны матрицы парных сравнений выборок параметров КИ для 15-ти серий повторов выборок КИ по 15 выборок в каждой серии эксперимента для каждого испытуемого. Устанавливалась закономерность изменения числа статистических «совпадений» пар выборок k , получаемых параметров КИ у испытуемых. Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL [3,5,6,10-12]. Таким образом, для каждого человека рассчитывалось всего 15 серий, т.е. 225 выборок КИ. При этом гомеостаз (по параметрам всего организма) существенно не изменялся. Однако матрицы парных сравнений выборок КИ не показывали статистическую устойчивость выборок.

Одновременно, для этих же выборок КИ, был выполнен расчет параметров квазиаттрактора (КА) поведения вектора состояния системы $x(t)$ в фазовом пространстве состояний (ФПС), рассчитывали площади КА и строили фазовые портреты КА для $x(t)$ КИ, где в качестве функции (первой координаты) $x_1=x_1(t)$ использовались сами КИ, а вторая фазовая координата $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$ являлась скоростью изменения $x_1(t)$. Определение параметров КА основано на расчетах вариационных размахов Δx , для каждой координаты вектора $x(t)$ [20-23,25,27,31-33].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований и статистической обработки данных (проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что параметры КИ испытуемой до и после дозированной физической нагрузки не описываются законом нормального распре-

ления, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики). Были получены матрицы парных сравнений выборок (см. табл. 1,2), которые демонстрируют число пар совпадений (k) выборок КИ у одного испытуемого. При использовании непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) были получены многочисленные таблицы (подобные табл. 1 и 2), в которых представлены результаты сравнения значений КИ для 15-ти серий повторов выборок КИ по 15 выборок в каждой серии. В качестве примера представлены результаты обработки данных значений КИ испытуемого (БДВ) до физической нагрузки в виде матрицы (15×15) для одной (из всех 15-ти) серии (табл. 1). Эти повторы измерений КИ производили для проверки эффекта Еськова-Зинченко (в физиологии) относительно состояния ССС, как базовой функциональной системы организма [1-3,5,6,10-12,20-22,25,27,31-33].

Таблица 1

Уровни значимости (p) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров КИ испытуемой (БДВ) до физической нагрузки при повторных экспериментах ($k=14$), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*)

1															
2	0,01														
3	0,00	0,00													
4	0,00	0,00	0,08												
5	0,00	0,00	0,00	0,00											
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00										
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00									
8	0,00	0,00	0,00	0,98	0,00	0,00	0,00								
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00							
10	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00						
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00					
12	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00				
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	0,07	0,98	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00			
14	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00	0,63	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00			
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00	0,01	0,00		

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

Подчеркнем, что в табл. 1 есть только один поддиагональный элемент с $p>0,05$. Это означает, что из 105 разных пар сравнения КИ только у одной пары (подряд) возможно совпадение двух выборок КИ. Характерно, что все статистические функции распределения $f(x)$ выборок КИ показывают хаос (почти нет подряд повторов). Здесь k – это число пар выборок, кото-

рые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности. Из табл. 1 следует, что k имеет небольшие значения ($k_1=14$) для испытуемой до физической нагрузки. Подобные результаты были получены и при сравнении всех 15-ти серий выборок (по 15 в каждой) КИ после физической нагрузки (табл. 2) у одной испытуемой (например, БДВ). В этом случае число k ($p>0,05$) на поддиагональных элементах также составило 1, но общее число k снизилось до $k_2=9$, что показывает усиление доли хаоса в целом.

Таблица 2

Уровни значимости (p) для попарных сравнениях 15-ти выборок параметров КИ испытуемой (БДВ) после физической нагрузки при повторных экспериментах ($k=9$), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon Signed Ranks Test)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,58	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,23	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,69	0,00	0,02	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	0,26	0,04	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64
9	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,00	0,00	0,00		0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,26	0,00	0,00	0,01	0,00		0,00	0,45	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

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

Результат попарного сравнения всех 15-ти серий по 15 выборок в каждой серии значений КИ у испытуемой (БДВ) после физической нагрузки показал, что дозированное физическое воздействие значимо влияет на параметры КИ практически во всех выборках (табл. 2). Все серии показали уменьшение k после нагрузки [1-3,5,6,10-12]. В целом, для КИ испытуемой характерно небольшое значение k (до нагрузки $k_1=14$, после $k_2=9$), но при напряжении организма доля стохастичности незначительно уменьшается (k снижается). Аналогично уменьшаются и сами значения площадей КА параметров КИ после дозированной физической нагрузки (табл. 3). Все это говорит об усилении доли хаоса у девушек после нагрузки, что противоположно результатам у юношей [31-33].

В ходе статистической обработки данных

были получены сводные количественные характеристики результатов изменения значений КИ. При этом мы рассчитывали площади КА регистрируемых КИ для всех многократных повторов испытуемой до и после физической нагрузки. Расчет площади $S_{КА}$ (в общем случае объема V_G , т.к. $x_3=dx_2/dt$) производился на основе общей формулы: $V_G^k = \prod_{i=1}^m D_i^k$, где D_i^k представляли вариационные размахи по каждой x_i координате.

Отметим еще раз, что любой динамический отрезок для координат $x_1(t)$ и $x_2(t)$ в фазовом пространстве неповторим и невоспроизводим. Это движение хаотическое, но в пределах ограниченных объемов *фазового пространства состояний* (ФПС) – КА, динамику которых можно изучать в рамках ТХС и *компарментно-кластерной теории биосистем* (ККТБ) [18,19,23,24,26,30]. Отметим, что ККТБ пока единственная, которая выполнена в ТХС. Таким образом, была получена матрица площадей $S_{КА}(Z)$ (размерностью 15×2 до и после нагрузки), которая представлена в виде таблицы 3. Два столбца до и после физической нагрузки образовывали параметры некоторого вектора состояния $x=(x_1, x_2, \dots, x_5)^T$, который характеризовал 15 пар повторов параметров КИ испытуемой. В результате исследований был установлен ряд закономерностей в рамках ТХС [20-22,25,27,31,33] и ККТБ [18,19,23,24,26,30].

Из табл. 3 следует, что динамика средних значений площадей КА параметров КИ испытуемой до и после физической нагрузки изменяется закономерно на уменьшение (это типичный пример для всей группы девушек). При этом мы рассчитывали площади КА регистрируемых КИ для всех многократных повторов наблюдений испытуемых (до и после физической нагрузки). Данная таблица показывает, что средние значения площадей КА уменьшаются после физической нагрузки на 2,11 у.е., что говорит о формировании состояния адекватной мобилизации испытуемой. Максимальное значение площадей КА из 15 пар повторов эксперимента у испытуемой до физической нагрузки составляет 12,2 у.е, а минимальное значение 1,90 у.е. После физической нагрузки максимальное значение площадей КА составляет 7,50 у.е., а минимальное значение 1,16 у.е. При этом такая динамика состояния адекватной мобилизации испытуемого может быть

изучена в рамках ТХС как кинематика (скорость изменения $S_2/S_1 < 0,05$) движения квазиаттракторов КИ в ФПС [14,16,17,20-22,25,27-29,31-33].

Таблица 3

Результаты статистической обработки значений площадей ($Z \times 10^4$ у.е.) КА параметров КИ испытуемой до и после физической нагрузки при повторных экспериментах

№	Значения площадей КА - $Z \times 10^4$ (у.е.)	
	до воздействия	после воздействия
1	6,32	5,60
2	9,24	6,21
3	9,92	4,08
4	7,59	2,31
5	2,09	4,75
6	1,90	5,00
7	6,90	4,68
8	2,64	4,50
9	3,15	6,44
10	6,96	7,50
11	8,75	3,14
12	12,2	3,74
13	8,1	4,96
14	2,53	1,16
15	9,52	2,15
X_{cp}	6,52	4,41
W	0,13	0,43
P	0,00	0,04

Примечание: W – критерий Шапиро-Уилка (*Shapiro-Wilk*) для проверки типа распределения признака; p – достигнутый уровень значимости, полученный в результате проверки типа распределения по критерию Шапиро-Уилка (критическим уровнем значимости принят $p < 0,05$), X_{cp} – средние арифметические значения

Для наглядной оценки хаотической динамики параметров КА для КИ были построены фазовые портреты. Характерный (типичный) пример фазового портрета испытуемой до и после дозированной физической нагрузки представлен на рис.1., где наблюдается резкое снижение площади КА после физической нагрузки. Это является важной характеристикой адаптационных закономерностей поведения хаотической динамики КИ у лиц с хорошей физической подготовкой и может характеризовать степень физической подготовленности и отличие спортсмена от человека без физической подготовки [31,33].

Таким образом, дозированная физическая нагрузка изменяет значения параметров КИ. Об этом свидетельствуют как изменения значения площадей КА КИ, так и уменьшение чис-

ла k пар совпадений выборок у испытуемой после физической нагрузки при повторных экспериментах. Использование запатентованных методов показало, что расчет параметров КА ССС показывает индивидуальное различие по параметрам КИ, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость, а также оценивать степень тренированности (или детренированности) испытуемых.

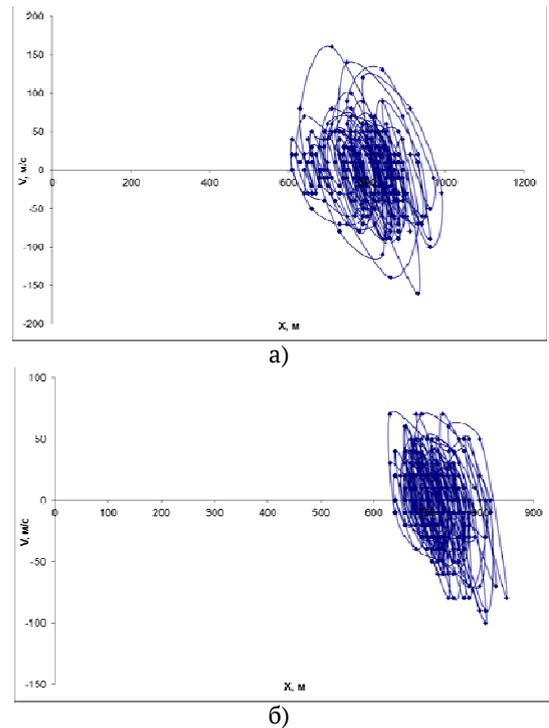


Рис. 1. Фазовые траектории КА сигнала x_1 на плоскости с координатами x_1, x_2 – скорость изменения $x_1, x_2 = x_2(t) = dx_1/dt$. а) конфигурация КА до физической нагрузки $S_{KA} = 12,2 \times 10^4$ у.е.; б) изменения конфигурации КА после физической нагрузки $S_{KA} = 3,74 \times 10^4$ у.е.

Заключение. Методы математического моделирования параметров ССС испытуемых в многомерном фазовом пространстве состояний (в сочетании с традиционными детерминистско-стохастическими методами) в виде парных сравнений выборок КИ и построения матриц (15×15), обеспечивают получение объективной информации о функциональном состоянии и степени адекватности реакций организма на дозированную физическую нагрузку. Установленные различия в значениях КА параметров КИ у испытуемых, демонстрируют уменьшение значения площадей КА, что характерно для женщин (у мужчин все наоборот). Одновре-

менно изменяется и число k пар совпадений выборок КИ при их повторных измерениях. Реакция на физическую нагрузку говорит о формировании состояния адекватной мобили-

зации испытуемого, что отсутствует в динамике поведения ССС у испытуемых без физической подготовки.

UNCERTAINTY OF CARDIOINTERVALS PARAMETERS OF THE TEST SUBJECT UNDER CONDITIONS OF PHYSICAL LOAD

S.V. PROCHOROV*, V.E. YAKUNIN**, YU.V. BASHKATOVA***, D.V. BELOSHCHENKO***

*Samara State Aerospace University, Moskovskoe sh., 34, Samara, 443086, Russia

**Togliatti State University, Belorusskaya Str., 14, Togliatti, 445020, Russia

***Surgut state University, Lenin pr., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. Multiple repetitions of parameters of cardiointervals for subjects before and after physical load from the position of chaos-self-organization theory were studied. For all received cardiointervals samples, a comparative statistical analysis was performed, areas of quasi-attractors were calculated, matrices of pairwise comparison of samples of cardiointervals parameters were constructed. It is established that any dosed physical load leads to a rearrangement in the mechanism of regulation of the cardiointervals in the direction of amplification of chaos. This is evidenced by the analysis of the registration of 15 repetitions of cardiointervals in the subject. For example, the result of «coincidences» of pairs is the same: there are 13% of matches before the load and 8% of matches after the load of the total number of compared pairs. In addition, there are changes in the area of quasi-attractors, that show statistically significant differences in the samples and their multiple decrease after physical load for the subjects. The obtained results demonstrate the effectiveness of the developed methods and approaches in the analysis of statistically unstable physiological processes using the example of the human cardiovascular system.

Keywords: cardiointervals, physical load, chaos and self-organization, the Wilcoxon test, quasi-attractor.

Introduction. There is a special interest in the study of the *functional systems of the human organism* (FSO), as well as the degree of physical training of individuals who engage in sport regularly or occasionally, within the framework of the *theory of chaos-self-organization* (TCS). This allows predicting possible changes for them and obtaining important information about the dynamics of the functions being studied [1-3,5,6,8-12,14,17]. Our studies show that it is the disorders in the neuromuscular and cardiovascular systems that reflect the earliest metabolic and hemodynamic shifts. These changes are a factor that predetermines the nature of changes in working capacity and the degree of manifestation of changes in the state of health [9,14,16-18,28,29].

Therefore, **the purpose of this work** is to study the dynamics of changes in the parameters of cardiovascular systems in subjects with the example of the values $x_1(t)$ of the parameters - *cardiointervals* (CI) in the mode of repeated repetition before and after the dosed physical load. At the same time, we analyzed the cardiovascular systems from the positions of deterministic-stochastic science and new methods of TCS, i.e.

the chaos of *systems of the third type* (TTS) - *complexity* on the example of cardiovascular systems was studied. This is of special scientific and practical interest for the evaluation of adaptation mechanisms and for understanding the principles of functioning of complex systems (TTS-*complexity*). For medicine, there is a unique opportunity to study the parameters of cardiovascular systems from the standpoint of chaos of samples of any parameters x_i describing human cardiovascular systems in conditions of relaxation, under load or pathology [4,7-9,11-17,20-22,25,27,31,33].

Object and methods of the research. We studied in the regime of multiple repetitions of parameters such parameters of the cardiovascular system as the values of CI in subjects (young girls) who have lived in the North of Russia for more than 20 years. A pulse oximeter was used for the examination (ELOKS-01 M, Samara). The pulse wave was registered with a special photo-optical sensor (in the form of a clothespin), which is fixed to the distal phalanx of the index finger of the right hand. The registration of the cardiovascular system parameters was carried out in the sitting position for 5 minutes for 15 times in unchanged

homeostasis. The indices were taken in a calm state (without any effect) and after a dynamic load (a standardized sample of 30 sit-ups in 30 seconds). Using the «ELOGRAPH» program, the dynamics of the cardiovascular systems parameters was studied in real-time mode with the simultaneous construction of a histogram of the distribution of the duration of the CI [27,31-33].

Statistical processing of CI samples was carried out using the software package «Statistica 10» as a function of $x_1(t)$ and $x_2(t) = dx_1/dt$ (and also $x_3(t)=dx_2/dt$). The verification of the data for compliance with the law of normal distribution was estimated on the basis of the Shapiro-Wilk criterion calculation. Further studies were performed using non-parametric statistics (*Wilcoxon test*). Matrices of pairwise comparisons of samples of CI parameters were calculated for 15 series of CI sample replications of 15 samples in each series of experiments for each subject. The regularity of the change in the number of statistical «coincidences» of pairs of samples k , the obtained parameters of CI in subjects was established. The systematization of the material and the presented results of calculations was carried out with the help of *crosoft EXCEL* spreadsheet software package [3,5,6,10-12]. Thus, for each human, only 15 series were calculated, i.e. 225 samples of CI. In this case, homeostasis did not significantly change in the parameters of the whole organism. However, matrices of paired comparisons of CI samples did not show the statistical stability of the samples.

Simultaneously, for the same CI samples, the parameters of the *quasi-attractor* (QA) of the behavior of the state vector of the system $x(t)$ in the *phase space of states* (PSS) were calculated, the QA areas were calculated and the phase portraits of QA were constructed for $x(t)$ CI, where as function (the first coordinate) $x_1=x_1(t)$ used CI, and the second phase coordinate $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$ was the rate of change of $x_1(t)$. The determination of the parameters of QA is based on calculations of the variation ranges Δx , for each coordinate of the vector $x(t)$ [20-23,25,27,31-33].

Results and its discussion. During the research and statistical processing of data, the data were checked for compliance with the law of normal distribution using the Shapiro-Wilk test. It was revealed that the parameters of the CI of the subject before and after the dosed physical load are not described by the law of normal distribution. Therefore, further studies of the dependen-

cies were performed by non-parametric statistics. Matrices of pairwise comparisons of samples were obtained (see table 1, 2), which demonstrate the number of coincidence pairs (k) of CI samples in one subject. When using the non-parametric Wilcoxon Signed Ranks Test, numerous tables were obtained (similar to tables 1 and 2), in which the results of a comparison of the CI values for 15 series of CI sample replications for 15 samples in each series are presented. For example, consider the results of processing the data of the QA values of the subject (BDV) to physical load in the form of a matrix (15×15) for one (of all 15) series (table 1). These repetitions of the CI measurements were performed to test the effect of Eskov-Zinchenko (in physiology) relative to the state of the cardiovascular systems as the basic functional system of the organism [1-3,5,6,10-12,20-22,25,27,31-33].

Table 1

Levels of significance (p) for pairwise comparisons of 15 samples of the CI parameters of the subject (BDV) before physical load in repeated experiments ($k=14$), using the non-parametric Wilcoxon Signed Ranks Test

1		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
2	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
3	0,00	0,00		0,08	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	0,08		0,00	0,00	0,00	0,98	0,00	0,12	0,00	0,02	0,00	0,46	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,19	0,00	0,06
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,98	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,98	0,00	0,00	0,00		0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00		0,00	0,10	0,00	0,01	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,02	0,00	0,70
12	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	0,07	0,98	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00		0,00	0,01
14	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00	0,01	0,00	

Note: p – the achieved level of significance (critical level is $p<0,05$)

We emphasize that table 1 has only one sub-diagonal element with $p>0,05$. This means that out of 105 different pairs of CI comparisons, only one pair (in a row) can match two CI samples. It is characteristic that all the statistical distribution functions $f(x)$ of the CI samples show chaos (almost no consecutive repetitions). Here, k is the number of pairs of samples that (pairs) can be attributed to a general population. From table 1 it follows that k has small values ($k_i=14$) for the subject before physical load. Also, similar results were obtained by comparing all 15 series of samples (15 each) of

CI after physical load (table 2) in one subject (for example, BDV). In this case, the number k (with $p \geq 0,05$) on the subdiagonal elements also amounted to 1, but the total number of k decreased to $k_2=9$, which shows an increase in the share of chaos as a whole.

Table 2

Levels of significance (p) for pairwise comparisons of 15 samples of the CI parameters of the subject (BDV) after physical load in repeated experiments ($k=9$), using the non-parametric Wilcoxon Signed Ranks Test

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,58	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,23	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,69	0,00	0,02	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	0,26	0,04	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64
9	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,00	0,00	0,00		0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,26	0,00	0,00	0,01	0,00		0,00	0,45	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Note: p – the achieved level of significance (critical level is $p < 0,05$)

The result of a pairwise comparison of all 15 series of 15 samples in each series of CI values in the subject (BDV) after physical load showed that the measured physical effect significantly influences the CI parameters in almost all samples (table 2). All series showed a decrease in k after the load [1-3,5,6,10-12]. In general, a small value of k for the CI of the subject is typical (up to a load of $k_1=14$, after $k_2=9$). However, the stochastic share decreases slightly with the organism's tension (k decreases). Similarly, the values of the QA areas of the parameters of the CI after the dosed physical load are reduced (table 3). Therefore, we can talk about increasing the share of chaos in girls after the load, which is the opposite of the results in young men [31-33].

During the statistical processing of the data, the quantitative characteristics of the results of the change in the CI values were obtained. At the same time, we calculated the QA area of the recorded CI for all repeated repetitions of the test subject before and after physical load. The calculation of the S_{QA} area (in the general case of the V_G volume, $x_3 = dx_2 / dt$) was made on the basis of the

general formula: $V_G^k = \prod_{i=1}^m D_i^k$, where D_i^k is the variation scale for each x_i coordinate.

We emphasize that any dynamic segment for coordinates $x_1(t)$ and $x_2(t)$ in phase space is unique and irreproducible. This motion is chaotic, but within the bounded volumes of the *phase space of states* - PSS - QA. The dynamics of QA can be studied within the framework of TCS and the *compartment-cluster theory of biosystems* (CCTB) [18,19,23,24,26,30]. Note that at the moment the CCTB is the only theory that is implemented in the TCS. Thus, a matrix of areas $S_{QA}(Z)$ (dimension 15×2 before and after the load) was obtained, that is presented in table 3. Two columns before and after the physical load formed parameters of some state vector $x=(x_1, x_2, \dots, x_5)^T$, which characterized 15 pairs of repetitions of the QA parameters of the subject. As a result of the research, a number of regularities were established within the framework of TCS [20-22,25,27,31,33] and CCTB [18,19,23,24,26,30].

Table 3 demonstrates the dynamics of the average values of the area QA of the parameters of the CI for the subject before and after physical load. Dynamics is regularly reduced (this is a typical example for the entire group of girls). In this case, we calculated the QA area of the registered CI for all repeated repetitions of the subjects' observations (before and after the physical load). This table shows that the average values of QA areas decrease after a physical load of 2,11 c.u. This fact indicates the formation of a state of adequate mobilization of the subject. The maximum value of the areas of QA from 15 pairs of experiments in the subject before the physical load is 12,2 c.u., and the minimum value is 1,90 c.u. After physical load, the maximum QA is 7,50 c.u., and the minimum value is 1,16 c.u. At the same time, such dynamics of the state of adequate mobilization of the subject can be studied within the framework of TCS as the kinematics of the motion of quasi-attractors of CI in PSS (rate of change $S_2 / S_1 < 0,05$) [14,16,17,20-22,25,27-29,31-33].

Phase portraits were constructed for a visual assessment of the chaotic dynamics of QA parameters for CI. The typical example of a phase portrait of a subject tested before and after a dosed physical load is shown in Fig. 1, where there is a sharp decrease in the QA area after physical load. This is an important characteristic of the adaptive patterns of the behavior of chaotic dynamics of CI in subjects with good physical training. This fact can

characterize the degree of physical training and the difference of an athlete from a human without physical training [31,33].

Table 3

The results of statistical processing of the area values ($Z \times 10^4$ c.u.) for QA of the parameters CI of the subject before and after the physical load in repeated experiments

№	Area values QA - $Z \times 10^4$ (c.u.)	
	before exposure	after exposure
1	6,32	5,60
2	9,24	6,21
3	9,92	4,08
4	7,59	2,31
5	2,09	4,75
6	1,90	5,00
7	6,90	4,68
8	2,64	4,50
9	3,15	6,44
10	6,96	7,50
11	8,75	3,14
12	12,2	3,74
13	8,1	4,96
14	2,53	1,16
15	9,52	2,15
$X_{average}$	6,52	4,41
W	0,13	0,43
P	0,00	0,04

Note: W – criterion of Shapiro-Wilk for checking the type of distribution of a characteristic; p – the achieved level of significance, as a result of checking the type of distribution by the Shapiro-Wilk criterion (critical level is $p < 0,05$), $X_{average}$ – average arithmetic means.

Thus, the dosed physical load changes the values of the CI parameters. This is evidenced by changes in the area of QA for CI, as well as a decrease in the number k pairs of coincidences of samples in the subject after physical load in repeated experiments. The use of patented methods has shown that calculating the parameters of the QA for the cardiovascular systems shows an individual difference in the parameters of the CI. This allows us to objectively assess the dynamics of the reserve capabilities of the organism and their prognostic significance, as well as the degree of physical training of the subjects.

Литература

1. Арсланова М.М., Мирошниченко И.В., Попов Ю.М., Прохоров С.А. Статистическая неустойчивость выборок параметров кардиоинтервалов в неизменном гомеостазе // Вестник новых меди-

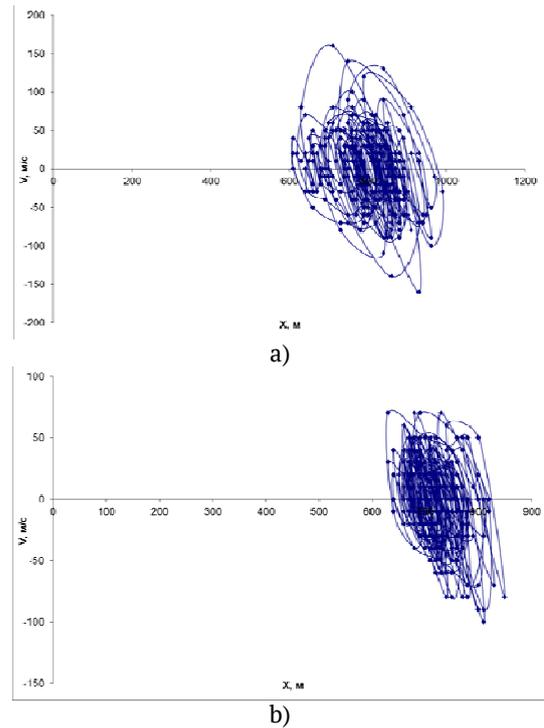


Figure 1. The phase trajectories of the signal QA of x_1 in the plane with the coordinates x_1, x_2 are the rate of change $x_1, x_2 = x(t) = dx_i / dt$. a) QA configuration before physical load $S_{QA} = 12,2 \times 10^4$ c.u.; b) changes in the configuration of the QA after the physical load $S_{QA} = 3,74 \times 10^4$ c.u.

Conclusion. Methods of mathematical modeling of the parameters of cardiovascular systems parameters in the multidimensional phase space of states (in combination with traditional determinist-stochastic methods) in the form of paired comparisons of CI samples and matrix construction (15×15) provide objective information about the functional state and degree of adequacy of the organism's responses to the dosed physical load. The established differences in the QA values of the CI parameters in the subjects demonstrate a decrease in the QA area. This is typical for women (in contrast to men). Simultaneously, the number k of coincidence pairs of CI samples changes with their repeated measurements. Reaction to physical load indicates the formation of a state of adequate mobilization of the subject. This condition is absent in the dynamics of cardiovascular systems behavior in subjects without physical training.

References

1. Arslanova MM, Miroshnichenko IV. Popov YUM, Prohorov SA. Statisticheskaya neustojchivost' vyborok parametrov kardiointervalov v neizmennom gomeostaze [Statistical instability of samples of para-

- цинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 1-8.. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-8.pdf> (дата обращения 13.12.2017). DOI: DOI: 10.12737/article_5a38d02dd855e9.28694103
2. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248
 3. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции complexity: монография. Тула: изд-во ТулГУ, 2016. 372 с.
 4. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 15–18.
 5. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с.
 6. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.
 7. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
 8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.
 9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. meters of R-R intervals in a constant homeostasis]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 13];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-8.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d02dd855e9.28694103.
 2. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticeskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248
 3. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovaniye gomeostaza i ehvolyucii complexity: monografiya [Mathematical modelling of homeostasis and the evolution of complexity: the monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
 4. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Hadarcev AA. Osnovy bioinformacionnogo analiza dinamiki mikrohaoticheskogo povedeniya biosistem [Fundamentals of bioinformatic analysis of the dynamics microheating behavior of biological systems]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2012;1:15-8. Russian.
 5. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticeskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.
 6. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticeskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
 7. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kupeev VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannyye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: ООО RIF «INFRA»; 2008. Russian.
 8. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisaniy 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.
 9. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki

Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 3–17.

10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74. DOI: 10.12737/article_58ef6ef2f1dde7.21662826.

11. Еськов В.М., Томчук А.Г., Широков В.А., Ураева Я.И. Стохастический и хаотический анализ вертебрoneврологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли в комплексном лечении хронических мышечно-скелетных болей // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 8–12. DOI: 10.12737/article_5a1d3f9f432df1.11661311.

12. 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.

13. 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.

14. Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Колосова А.И., Макеева С.В. Сравнительный стохастический и хаотический анализ параметров внимания учащихся в аспекте их работоспособности // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2017. № 4. С. 21–33.

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. Филатова О.Е., Баженова А.Е., Иляшенко Л.К., Григорьева С.В. Оценка параметров треморограмм с позиции эффекта Еськова-Зинченко //

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.

10. 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.

11. Es'kov VM, Tomchuk AG, Shirokov VA, Uraeva YaI. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebronevrologicheskikh pokazateley i vizual'noy analogovoy 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. DOI: 10.12737/article_5a1d3f9f432df1.11661311. Russian.

12. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozupitsa GS, Shelim LI. Tretyaya paradigma i deterministsko-stokhasticheskaya nauka [The Third Paradigm and Deterministic-Stochastic Science]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:60-70. DOI: 10.12737/article_59df76db3a6b33.94271886. Russian.

13. 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.

14. Zinchenko YUP, Filatov MA, Kolosova AI, Makeeva SV. Sravnitel'nyy stohasticheskij i haoticheskij analiz parametrov vnimaniya uchashchihsya v aspekte ih rabotosposobnosti [Comparative stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters in terms of their performance]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psihologiya. 2017;4:21-33. Russian.

15. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

16. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Gpigor'eva CV. Ocenka parametrov tremorogramm s pozicii ehffekta Es'kova-Zinchenko [parameters of

Биофизика. 2018. Т. 63, № 2. С. 358–364.

17. 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.

18. Eskov V.M. Cyclic respiratory neuron network with subcycles // Neural Network World. 1994. Vol. 4, No. 4. P. 403–416.

19. Eskov V.M. Models of hierarchical respiratory neuron networks // Neurocomputing. 1996. Vol. 11, No. (2-4). P. 203–226.

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

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

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

23. Eskov V.M., Filatova O.E. A compartmental approach in modeling a neuronal network. Role of inhibitory and excitatory processes // Biofizika. 1999. Vol. 44, No. 3. P. 518–525.

24. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: The importance of inhibition // Neurophysiology. 1995. Vol. 25, No. 6. P. 348–353.

25. 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.

26. Eskov V.M., Filatova O.E., Ivashenko V.P. Computer identification of compartmental neuron circuits // Measurement Techniques. 1994. Vol. 37, No. 8. P. 967–971.

27. 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 // Hu-

tremorogramm with position of the effect Eskova-Zinchenko]. Biofizika. 2018;63(2):358-64. Russian.

17. Filatova OE, Majstrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennyh ehlektromagnitnyh polej na dinamiku serdechno-sosudistykh sistem rabotnic neftegazovogo kompleksa [Influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of oil and gas industry workers]. EHkologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

18. Eskov VM. Cyclic respiratory neuron network with subcycles. Neural Network World. 1994;4(4):403-16.

19. Eskov VM. Models of hierarchical respiratory neuron networks. Neurocomputing. 1996;11(2-4):203-26.

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

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

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

23. Eskov VM, Filatova OE. A compartmental approach in modeling a neuronal network. Role of inhibitory and excitatory processes. Biofizika. 1999;44(3):518-25.

24. Eskov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: The importance of inhibition. Neurophysiology. 1995;25(6):348-53.

25. 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.

26. Eskov VM, Filatova OE, Ivashenko VP. Computer identification of compartmental neuron circuits. Measurement Techniques. 1994;37(8):967-71.

27. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecolo-

man Ecology. 2017. No. 3. P. 38–42.

28. 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.

29. 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.

30. Eskov V.M. Hierarchical respiratory neuron networks // Modelling, Measurement and Control C. 1995. Vol. 48, No. (1-2). P. 47–63.

31. 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.

32. 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.

33. 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, No. 3. P. 499–502.

gy. 2017;3:38-42.

28. 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.

29. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

30. Eskov VM. Hierarchical respiratory neuron networks. Modelling, Measurement and Control C. 1995;48(1-2):47-63.

31. 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.

32. 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.

33. Mezentseva LV, Pertsov SS, Kopilov FYuLastovetsky AG. Mathematical analysis of the stability of heart– rate dynamics in postinfarction patients. Biophysics. 2017;62(3):499-502.

УДК: 611.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16073

**ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НЕЙРОСЕТЯМИ МОЗГА**

В.В. ЕСЬКОВ*, В.Ф. ПЯТИН**, В.М. ЕСЬКОВ*, С.В. ГРИГОРЬЕВА*

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

**ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Гагарина, 18, Самара, 443079, Россия

Аннотация. Доказываются новые возможности в регуляции важнейших функциональных систем организма человека нейросетями мозга в режиме многократных и хаотически изменяющихся повторений решения задачи диагностики (и регуляции) состояния таких систем. Показано, что искусственные нейронные сети (нейро-эмуляторы) в режиме хаотического задания начальных весов W_{i0} признаков x_i , определяющих состояние функциональных систем организма человека, при повторных итерациях резко повышают чувствительность диагностики и обеспечивают идентификацию параметров порядка (главных диагностических признаков x_i). При этом решается задача по устранению неопределённости 1-го типа, когда выборки x_i для двух разных состояний гомеостаза статистически совпадают (врач ошибочно ставит диагноз). Представлены конкретные примеры из области изучения параметров сердечно-сосудистой системы человека по использованию нейроэмуляторов в режиме бинарной классификации при диагностике. Показано, что большинство параметров x_i сердечно-сосудистой системы школьников не дают статистических различий выборок x_i в разных гомеостазах. Однако, применение нейроэмуляторов обеспечивает различие гомеостазов и идентификацию параметров порядка x_i . При этом решаются задачи системного синтеза.

Ключевые слова: кардиоинтервалы, нейроэмулятор, неопределенность первого типа, сердечно-сосудистая система.

Введение. Доказательство реальности гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторения» [20] и открытие *эффекта Еськова-Зинченко* (ЭЗ) в биомеханике существенно изменяет наши представления о реальной динамике поведения любых координат x_i всего вектора состояния организма человека $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$, описывающего гомеостатические биосистемы [21-23, 26, 27, 29, 32-35]. К таким гомеостатическим системам в первую очередь относятся *функциональные системы организма* (ФСО) (по П.К. Анохину), которые демонстрируют статистическую неустойчивость для подряд получаемых выборок любых параметров x_i гомеостаза ФСО. Это касается как *кардиореспираторной системы* (КРС), так и *нервно-мышечной системы* (НМС), как базовых ФСО человека (и всех млекопитающих). Именно эти ФСО регулируются нейросетями мозга, особенно НМС в режиме произвольных движений [21-23, 26, 27, 29-33].

Действительно, в эффекте Еськова-Зинченко мы наблюдаем отсутствие статистической устойчивости не только в биомеханике, но и в регуляции различных других физиологических функций (кроме *нервно-мышечной*

системы, это имеет место и для *сердечно-сосудистой системы* (ССС), для *нейросетей мозга* (НСМ) и других регуляторных систем). Все это нас подводит к необходимости изучения не только этих эффектов, но и к объяснению самих механизмов такой регуляции любых ФСО и НСМ в частности. Если выборки x_i неустойчивы в неизменном гомеостазе, то как происходит организация и регуляция ФСО в реальности? Как хаотически работающие НСМ способны управлять хаотически организованными ФСО? Ответы на эти вопросы мы пытаемся сформулировать в настоящем сообщении с позиций новой *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [5-9, 11-14] и двух новых принципов организации и работы нейросетей мозга [19, 24-28].

Эффект Еськова-Зинченко в изучении СССР. Этот эффект был доказан исходно в биомеханике в ответ на гипотезу Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений», когда две соседние выборки *треморграмм* (ТМГ) или *теппинграмм* (ТПГ) у одного и того же испытуемого (в неизменном гомеостазе) показывали низкую вероятность p совпадения ($p \leq 0,05$). Это означает, что любые j -е и $j+1$ -е выборки, их статистические функции распределения $f(x_i)$ не совпа-

дают статистически ($f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ с $p \geq 0,95$). Если мировое научное сообщество признает этот факт (а это все легко проверяется, необходимо, например, $N=15$ раз повторить регистрацию ТМГ или ТПГ у одного человека и сравнить все эти 15 полученных выборок ТМГ или ТПГ между собой), тогда возникают базовые вопросы о механизмах этих процессов регуляции и как их вообще описывать (ведь статистика не работает) [1,2,4,10].

Для кардиологии и физиологии ССС такие факты означают только одно: конец определенности при использовании любых методов стохастики в изучении гомеостаза. Любая выборка параметров ССС у одного человека имеет уникальный характер. Если мы 5 минут регистрируем не менее 300 кардиоинтервалов (КИ) у одного человека (по рекомендации кардиологов Европы), то эта выборка не несет никакой информации (она уникальна и тогда будут уникальные и системы регуляции), а это уже не объект современной науки, по утверждению I.R. Prigogine, 1997 г. [33]. В следующие 5 минут вы получите другую выборку, с другой функцией $f(x_i)$, с другими спектральными плотностями сигнала (СПС), с другими автокорреляциями $A(t)$ и т.д. Все будет другим с позиций стохастики или детерминизма, т.е. с позиций современной детерминистско-стохастической науки – ДСН [3,5-8,11,13].

Все эти вопросы весьма сложные и современная детерминистская и стохастическая наука (ДСН) не дает на них ответы, т.к. получается, что с позиций ДСН любая выборка параметра гомеостаза x_i уникальна, а группа разных людей может быть более однородной (похожей), чем отдельный человек (он менее похож на самого себя, чем разные люди между собой)? Очевидно, что нужен другой формальный аппарат для описания таких уникальных систем (систем третьего типа по W. Waver [34]) и другие методы для регистрации неизменности гомеостаза (или его изменения). Более того, мы сейчас говорим и о других механизмах регуляции гомеостаза (не в рамках ДСН). При этом мы должны сформулировать и новые принципы работы мозга, его НСМ, которые осуществляют контроль работы ФСО (в хаотическом режиме).

В качестве характерного примера для сказанного, представляем матрицу парного сравнения выборок x_i (набор КИ при регистрации по

5 минут) для одного человека в режиме 15-ти повторных регистраций выборок КИ по 5 минут в неизменном гомеостазе в виде табл. 1.

Таблица 1

Непараметрические критерии Вилкоксона (Wilcoxon Signed Ranks Test) (p) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров КИ испытуемого при повторных экспериментах ($k_i=9$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,01	0,06	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,01	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,04	0,00
3	0,24	0,00		0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00
7	0,00	0,08	0,02	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,20
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,08
13	0,01	0,15	0,01	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,06	0,04	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,08	0,00	0,00	

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

Табл. 1 демонстрирует, фактически, ЭЗ для ССС, т.к. число k_i выборок x_i , которые можно (эти две выборки) отнести к одной генеральной совокупности, весьма невелика – $k_i=9$. Статистическая устойчивость выборок одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) весьма мала. Доля стохастики (из 105 разных пар сравнения) крайне мала (в табл. 1 это менее 10%) и табл. 1 демонстрирует хаос x_i их $f(x)$ с частотой $p^* \geq 0,9$, т.е. неповторимость выборки КИ.

Новые принципы работы нейросетей мозга и нейроэмуляторов. Если выборки x_i хаотически и непрерывно изменяются, то любые реальные изменения x_i (точнее гомеостаза) имеют разовый (уникальный) характер. Однако, гомеостаз все-таки как-то обеспечивает постоянство и внутренней среды организма, и параметров ФСО, параметров КРС, в частности. О каком постоянстве тогда идет речь? Для усиления этой проблемы отметим, что хаос начинается с *нейросетей мозга* (НСМ), т.к. любая *электроэнцефалограмма* (ЭЭГ) тоже уникальна. Мозг в спокойном состоянии (а тем более при активной работе) не может демонстрировать статистическую устойчивость параметров биопотенциалов (у нас – ЭГГ). Для ЭЭГ, которые регистрируются у одного испытуемого (в неиз-

менном гомеостазе, при релаксации), мы не можем получить в матрицах (подобных табл. 1) парных сравнений выборок КИ или ЭЭГ высокий процент стохастичности (всегда $k < 0,4$). Иными словами, статистика не работает в оценке ЭЭГ, их спектральных плотностей сигнала, автокорреляций $A(t)$ и т.д. [3,5-9,11-14,24-31].

Если мозг в своей работе не может продемонстрировать устойчивость (статистическую) выборок ЭЭГ, то наивно ожидать от эффекторных систем такой статистической устойчивости. Управление (регуляция) со стороны НСМ в адрес ФСО всегда происходит хаотично, а механизмы такой регуляции не базируются на известных схемах (например, по отклонению), которые широко приняты в кибернетике и нейрокибернетике. Какие же это механизмы? Ответ на этот вопрос должен в корне изменить наши представления о динамике НСМ и заложить новые основы нейрокибернетики и всей *brain research* [21-35].

Если среднее значение $\langle x_i \rangle$ параметра гомеостаза x_i (любого!) само изменяется хаотически и непрерывно (без всяких изменений гомеостаза), то возникает глобальный вопрос: как работают системы гомеостатического регулирования, когда нет флуктуации вокруг среднего $\langle x_i \rangle$. В этом случае нет и механизма регистрации отклонений от $\langle x_i \rangle$, т.к. само это $\langle x_i \rangle$, функции распределения $f(x_i)$, СПС, $A(t)$ непрерывно и хаотически изменяются. Теряется смысл в регистрации таких отклонений (имеется общий хаос x_i , $\langle x_i \rangle$, СПС, $A(t)$ и т.д.) и в системах регуляции по отклонению (что общепринято в нейрокибернетике) невозможно что-либо регулировать. В таких системах нет смысла регистрировать $\langle x_i \rangle$, т.к. оно хаотически и непрерывно изменяется (вместе с дисперсией $D(x)$). Этот факт требует обоснования других принципов работы мозга, его НСМ [3,5-9,11,12,14,15,24-28].

Если взять за основу хаос и реверберации в системах управления НСМ и в самих ФСО, то сейчас можно говорить об особых механизмах самоорганизации как ФСО, так и самих НСМ. Эта самоорганизация базируется на хаосе x_i , но в пределах некоторых ограниченных объемов (*квазиаттракторов* – КА) *фазовых пространств состояний* (ФПС), где переменные – наши x_i всего вектора $x(t)$. Эти многочисленные итерации (для НСМ – реверберации), как мы покажем ниже, являются необходимым условием работы НСМ [24-28,30,31]. Подчеркнем еще раз,

что современная *детерминистско-стохастическая наука* (ДСН) базируется на строгом повторении начальных параметров биосистемы $x(t_0)$. Дальнейшее развитие процесса должно происходить или точно (детерминизм), или в рамках некоторых статистических функций распределения $f(x_i)$. Иными словами, итерации (повторение любого процесса) в ДСН составляют основу всей современной науки, без итераций (повторений) мы не можем изучать и моделировать любые процессы регуляции в рамках ДСН. Если нет повторений $x(t_0)$, траекторий $x(t)$ в ФПС, как мы сейчас показываем для СТТ, то нет и методов ДСН для их изучения [21-23,26,29,32-35], традиционная наука заканчивается при изучении гомеостатических систем.

Новые принципы работы НЭВМ раскрывают интимные механизмы НСМ. Действительно, в свете эффекта Еськова-Зинченко, гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений», эффекта Еськова-Филатовой (когда группа разных людей между собой более похожа (высокая доля стохастичности, k_2) чем один человек на самого себя), в организации и работе НСМ, ФСО, любых гомеостатических систем, то возникает полная неопределенность [3,5-9,11-19] с позиций ДСН. В чем тогда заключаются эти новые принципы и механизмы работы НСМ и ФСО, чем они отличаются от принципов ДСН?

Отметим, что еще в 80-х годах 20-го века (после предложения нового алгоритма Охонимым для настройки нейросети – (*backpropagation* – метод обратной ошибки) нам было ясно, что НЭВМ может разрешить неопределенность 1-го типа, но она не может решить задачу *системного синтеза* (СС). При СС мы должны определять главные диагностические принципы в медицине, т.е. перейти от x_i и x_i^* , т.е. уменьшить размерность m до n ($n < m$) ФПС. Такая процедура сейчас в современной науке не формализована (задача не решена). Поэтому мы предлагаем принципиально новый подход в диагностике ССС, в идентификации главных диагностических признаков в медицине. Особенно это актуально для персонифицированной медицины, где выборки x_i в неизменном гомеостазе не совпадают, а ставить диагноз необходимо для конкретного человека.

В качестве конкретного примера реализации процедуры ревербераций и хаотического встряхивания мы представляем результаты ра-

боты НЭВМ при диагностике различий в параметрах ССС мальчиков при их переездах из г. Сургут (1-е состояние) в оздоровительный лагерь Юный Нефтяник-ЮН (2-е состояние), а также после лечения (3-е состояние) и при возвращении в г. Сургут (температура воздуха в г. Сургуте - 15 C°, а в Туапсе +18 C°, среднесуточная). В табл. 2 мы представляем значения критерия Вилкоксона при сравнении 6-ти выборок (парное сравнение в точках 1-2 и 1-3) для регистрируемых x_i .

Таблица 2

Уровни значимости p для парных сравнений интегрально-временных параметров x_i ССС мальчиков ($n=25$) при широтных перемещениях в 4-х связанных выборках (критерий Вилкоксона ($p>0,05$))

Группы сравнения мальчики	Сравнение выборок x_i для ССС мальчиков					
	x_1 SIM	x_2 PAR	x_3 SSS	x_4 SDNN	x_5 INB	x_6 SpO ₂
1 и 2	0,64	0,84	0,55	0,55	0,58	0,01
1 и 3	0,40	0,97	0,85	0,68	0,92	0,00

Таблица 3

Расчёт W_{i0} шести признаков – параметров ССС x_i школьников при широтных перемещениях (мальчики) при большом числе n итераций ($n \leq 50$)

Расчеты итераций по выборкам ($N \geq 50$)	Веса w_i признаков x_i после $N=50$ итераций НЭВМ					
	x_1 SIM	x_2 PAR	x_3 SSS	x_4 SDNN	x_5 INB	x_6 SpO ₂
$n=50$ $j=(1, \dots, 50)$						
1 и 2	0,22	0,09	0,08	0,12	0,39	1,00
1 и 3	0,55	0,33	0,42	0,62	0,55	0,87

В табл. 3 мы представляем результаты расчета средних весов признаков $\langle W_{i0} \rangle$ после 50-ти итераций для этих же пар сравнения (1-2 и 1-3). Очевидно эти сравнения позволяют нам оценить, как влияет широтное перемещение (с Севера на Юг), где главный признак x_6 и даже INB не достиг величины 0,5. Однако, после лечения картина резко изменилась: SpO₂ упало до 0,87 и увеличились значения $\langle W_1 \rangle$, $\langle W_4 \rangle$ и $\langle W_5 \rangle$. Это говорит о существенном влиянии оздоровительных мероприятий на параметры ССС, изменяются параметры порядка. Особенно это наглядно видно из рисунка, где представлена диаграмма расчета весов признаков W_i после 50-ти итераций при сравнении состояний 1 и 2. Легко увидеть преимущества НЭВМ, т.к. отдельные признаки имеют крайне низкие значения W_i (1-й, 2-й, 3-й и 4-й признаки весьма малы по значениям W_i), а по 5-й и 6-й x_i появ-

ляются параметры порядка в оценке широтных перемещений. На рис. эти диаграммы (для W_5 и W_6 имеют наибольшее среднее значение, остальные очень малы).

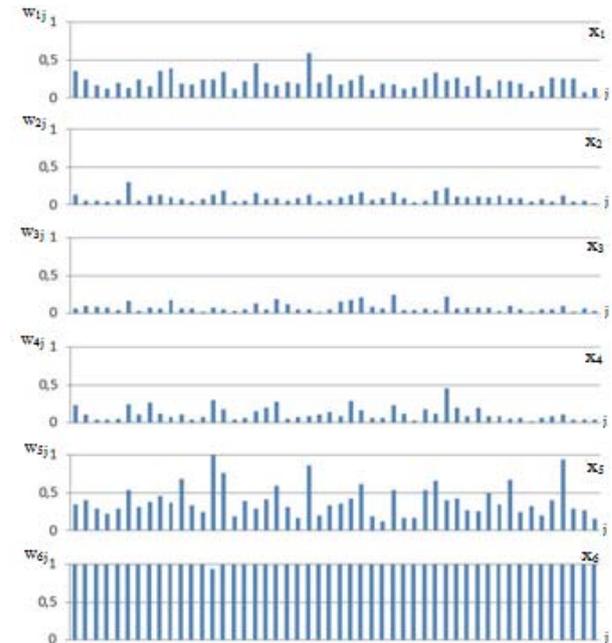


Рис. Диаграмма распределения весов w_i признаков x_i состояния ССС мальчиков в 1-ом и 2-ом измерениях для каждого j -того обучения (метод градиентного спуска) искусственной нейронной сети ($j=1, \dots, 50$). При хаотическом «встряивании» w_{i0}

Выводы:

1. Анализ 6-ти параметров x_i (диагностических параметров x_i) с позиций статистики показал, что при широтных перемещениях только x_6 (SpO₂) является значимым (статистически различающимся). При сравнении состояний 1 и 3 картина резко изменилась, но неопределенность 1-го типа остается (почти все признаки статистически различаются).

Введение в НЭВМ двух новых принципов их работы (реверберации и хаос начальных весов w_{i0} признаков x_i) обеспечит не только решение задачи разделения гомеостазов H_1 и H_3 , но и обеспечивает ранжирование x_i (появляются x_6 , x_4 с очень высоким w_i , а x_1 и x_5 – с $w_i=0,55$). Это и есть решение задачи системного синтеза – идентификация наиболее значимых главных диагностических признаков x_i (x_4 и x_6 – параметры порядка). Фактически, НЭВМ демонстрирует эвристическую деятельность мозга, когда методы детерминистской и стохастической наук не работают, а НЭВМ обеспечивает системный синтез.

PECULIARITIES OF REGULATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF THE HUMAN ORGANISM BY NEURAL NETWORKS OF THE BRAIN

V.V. ESKOV*, V.F. PYATIN**, V.M. ESKOV*, S.V. GRIGORYEVA*

*Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, 628400, Russia

**Samara State Medical University of the Health Ministry, Gagarina st., 18, Samara, 443079, Russia

Abstract. It is proved that neural networks of the brain have new possibilities in the regulation of the most important *functional systems of the human organism*. This occurs in the mode of repetition of the solution of the problem of diagnostics (and regulation) the state of FSO. The modes of repetition are multiple and change chaotically. It is shown that the artificial neural networks (or neuro-emulators) in the regime of chaotic setting of the initial weights W_{i0} of features x_i , that determine the state of FSO, with repeated iterations sharply increase the sensitivity of the diagnostics and ensure the identification of the order parameters (the key diagnostic features x_i). This eliminates the uncertainty of type 1 for the problem of statistical coincidence of samples x_i for two different homeostasis states (the doctor makes a false diagnosis). Specific examples from the field of studying the parameters of the cardiovascular system of human for the use of neural emulators in the binary classification mode for diagnostics are presented. It is shown that most of the x_i parameters of the cardiovascular system of schoolchildren do not have statistical differences in the x_i samples in different homeostasis. However, the use of artificial neural networks provides a distinction of homeostasis and the identification of parameters of the order of x_i . At the same time, the problems of system synthesis are solved.

Keywords: cardiointervals, neuronal emulator, I type uncertainty, cardiovascular system.

Introduction. Evidence of N.A. Bernstein's hypothesis about «repetition without repetition» [20] and the discovery of the effect of Eskov-Zinchenko in biomechanics changes the ideas about the real dynamics of the behavior of any coordinates x_i of the state vector of human organism $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$, that describes homeostatic bio-systems [21-23,26,27,29,32-35]. In the first place, such homeostatic systems include the *functional systems of the organism* (FSO) (according to P.K. Anokhin). FSO demonstrate statistical instability for successively obtained samples of any parameters x_i of FSO homeostasis. This applies both to the *cardio-respiratory system* (CRS) and to the *neuromuscular system* (NMS). These systems are the basic FSO of humans and mammals. These FSO are regulated by neural networks of the brain, especially NMS in the regime of voluntary movements [21-23,26,27,29-33].

Indeed, the effect of Eskov-Zinchenko demonstrates the lack of statistical stability in biomechanics and in the regulation of various physiological functions (besides from the neuromuscular system, this is also true for the cardiovascular system, for neural networks of the brain – NNB and other regulatory systems). Therefore, it is necessary to study not only these effects, but also to explain the mechanisms of such regulation of any FSO and NNB in particular. If x_i is unstable in unchanged homeostasis, then how does the organi-

zation and regulation of FSO occur in reality? How chaotically working NNB manage chaotically organized FSO? In this article, we try to formulate answers to these questions from the standpoint of a new theory of chaos-self-organization [5-9,11-14] and two principles of the organization and operation of neural networks of the brain [19,24-28].

The effect of Eskov-Zinchenko in the study of the cardiovascular system. It must be emphasized that at first this effect was proved in biomechanics as a response to the hypothesis of N.A. Bernstein's about «repetition without repetition», when two adjacent samples of *tremorograms* (TMG) or *tappinggrams* (TPG) in the same subject (in unchanged homeostasis) showed a low probability of p coincidence ($p \leq 0,05$). This means that any j -th and j_{+1} -th samples, their statistical distribution functions $f(x_i)$ do not coincide statistically ($f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ with $p \geq 0,95$). This fact is easy to verify: for example, to repeat the registration of TMG or TPG for one human $N=15$ times and compare the 15 received samples of TMG or TPG among themselves). If the world scientific community recognizes this fact, then there will arise basic questions about the mechanisms of regulation of these processes and ways of describing them (because statistics do not work) [1,2,4,10].

For cardiology and physiology of the cardiovascular system, such facts mean that the end of

certainty has come when using any stochastic methods in the study of homeostasis. Any sample of parameters of the cardiovascular system in one human has a unique character. If 5 minutes to register at least 300 cardiointervals – CI for one human (on the recommendation of European cardiologists), then this sample has no information. It is unique sample, therefore, there are unique regulatory systems and this is not an object of modern science, according to I.R. Prigogine, 1997 [33]). In the next 5 minutes another sample will be obtained with another function $f(x_i)$, signal spectral density (SSD), autocorrelations $A(t)$, etc. From the standpoint of stochastics or determinism, i.e. from the positions of the modern *deterministic-stochastic science* – the DSS, everything will be different [3,5-8,11,13].

These questions are very complex. In modern *deterministic and stochastic science* (DSS) there are no answers, because from the positions of DSS, any sample of the homeostasis parameter x_i is unique and a group of different people can be more homogeneous (similar) than an individual (it is less similar to itself than different people between themselves). Obviously, another formal device is needed to describe such unique systems (systems of the third type according to W. Weaver [34]) and other methods for recording the invariance of homeostasis (or its change). Moreover, we are talking about other mechanisms of regulation of homeostasis (not within the framework of DSS). Moreover, we must formulate new principles of the brain, its NNB, that control the work of FSO (in a chaotic regime).

For example, we represent the matrix of pairwise comparison of samples x_i (a set of CI at registration for 5 minutes) for one human in a mode of 15 repeated registrations of samples of CI for 5 minutes in unchanged homeostasis (table 1).

Table 1 demonstrates the EEZ for the cardiovascular system, i. e. the number of k_1 of samples x_i that can be attributed to the same population (these two samples) is insignificant - $k_1=9$. The statistical stability of samples of one subject (in constant homeostasis) is very small. The share of stochastics (from 105 different pairs of comparison) is very insignificant (less than 10% in table 1) and table 1 shows chaos x_i , their $f(x)$ with frequency $p^* \geq 0.9$, i.e. unique sampling of CI.

Table 1

Non-parametric Wilcoxon criteria (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) (p) for pairwise comparisons of 15 samples of CI parameters of the subject in repeated experiments ($k_1=9$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,01	0,06	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,01	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,04	0,00
3	0,24	0,00		0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00
7	0,00	0,08	0,02	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,20
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,08
13	0,01	0,15	0,01	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,06	0,04	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,08	0,00	0,00	

Note: p – the achieved level of significance (critical level is $p < 0,05$)

New principles of the work of neural networks of the brain and neuro-emulators. Any real changes of x_i (homeostasis) have a one-time (unique) character, because the samples of x_i change chaotically and continuously. However, homeostasis ensures the constancy of the internal environment of the organism, the parameters of FSO, the parameters of NMS. What kind of permanence can we talk about then? It should be emphasized that chaos begins with *neural networks of the brain* (NNB), because any *electroencephalogram* (EEG) is also unique. The brain in a calm state (especially with active work) can not demonstrate the statistical stability of the parameters of biopotentials (we have the EGG). For EEG, which are recorded in one subject (in unchanged homeostasis, during relaxation), we can not obtain a high percentage of stochastics in matrices of pairwise comparisons of samples of CI or EEG (similar to table 1) (always $k < 0,4$). In other words, the statistics do not work when evaluating the EEG, their spectral signal densities, autocorrelations $A(t)$, etc. [3,5-9,11-14,24-31].

One should not expect from effector systems of statistical stability, because the brain in its work can not demonstrate such stability of EEG samples. The control (regulation) of the neuronal systems of the brain by the FSO is always chaotic. The mechanisms of this regulation are not based on known schemes (for example, on deviation) that are adopted in cybernetics and neurocybernetic. What are these mechanisms? The answer to this question will change our understanding of the dy-

namics of the NNB and lay the new foundations of neurocybernetic and the whole brain research [21-35].

If the average value $\langle x_i \rangle$ of the homeostasis parameter x_i (any!) changes chaotically and continuously (without changes in homeostasis), then a global question arises: how do homeostatic regulation systems work, when there are no fluctuations around the average $\langle x_i \rangle$. In this case, there is no mechanism for registering deviations from $\langle x_i \rangle$, because $\langle x_i \rangle$, the distribution functions $f(x_i)$, SSD, $A(t)$ are vary continuously and randomly. It is pointless to register such deviations (there is a general chaos x_i , $\langle x_i \rangle$, SSD, $A(t)$, etc.) in the regulation systems for deviation (which is generally accepted in neurocybernetic) it is impossible to regulate something. In such systems, it makes no sense to register $\langle x_i \rangle$, because it chaotically and continuously changes (together with the dispersion $D(x)$). This fact requires the justification of other principles of the brain, its NNB [3,5-9,11,12,14,15,24-28].

If we take as a basis chaos and reverberations in the control systems of the NNB and in the FSO, then we can talk about the special mechanisms of self-organization of both FSO and the NNB itself. This self-organization is based on the chaos x_i , but within certain bounded volumes (*quasi-attractors - QA*) of *phase space states* (PSS), where the variables are - x_i of the whole vector $x(t)$. As we will show below, these numerous iterations (for NNB - reverberation) are a necessary condition for the operation of the NNB [24-28,30,31]. We emphasize that modern *deterministic-stochastic science* (DSS) is based on a strict repetition of the initial parameters of the biosystem $x(t_0)$. Further development of the process must occur accurately (within the framework of determinism) or within some statistical distribution functions $f(x_i)$. In other words, iterations (the repetition of any process) in DSS form the basis of all modern science. We can not study and model any regulatory processes within the framework of the DSS without iterations (repetitions). If there are no repetitions of $x(t_0)$, trajectories $x(t)$ in PSS, as we now show for TTS, then there are no DSS methods for their study [21-23,26,29,32-35]. Traditional science ends when studying homeostatic systems.

New principles of the work of artificial neural networks reveal the deep mechanisms of the NNB. Indeed, from the point of view of the effect of Eskov-Zinchenko, Bernstein's hypothesis about «repetition without repetition», the effect of

Eskov-Filatova (when a group of different people are more similar to each other (high stochastic share, k_2) than one human to oneself), total uncertainty arises in the organization and work of the NNB, FSO, any homeostatic systems from the positions of DSS [3,5-9,11-19]. What are the new principles and mechanisms of work of the NNB and FSO? How do they differ from the principles of DSS?

It should be noted that in the 80s of the 20th century (after the proposal of the new algorithm by Okhonin for tuning the neural network – the backpropagation-method of reverse error) we realized that the neuro-emulator can solve the uncertainty of type 1. However, the neuro-emulator can not solve the problem of the *system synthesis* (SS). When system synthesis, we must determine the main diagnostic principles in medicine, i.e. go from x_i and x_i^* , i.e. to reduce the dimension m to n ($n \ll m$) PSS. Now in modern science, such the procedure is not formalized (the task has not been solved). Therefore, we propose a fundamentally new approach in diagnostic of the cardiovascular system, in identifying the main diagnostic signs in medicine, especially for individualized medicine. This type of medicine has not the same sample x_i in the constant homeostasis, but it is necessary to make a diagnosis for a concrete human.

Table 2

Significance levels p for pairwise comparisons of the time-integral parameters of the boys' x_i of the cardiovascular system ($n=25$) for latitudinal movements in 4 coupled samples (Wilcoxon test ($p>0,05$))

Comparison groups	Comparison of x_i samples for the cardiovascular system of boys					
	x_1 SIM	x_2 PAR	x_3 SSS	x_4 SDNN	x_5 INB	x_6 SpO ₂
1 and 2	0,64	0,84	0,55	0,55	0,58	0,01
1 and 3	0,40	0,97	0,85	0,68	0,92	0,00

As a concrete example of implementation of the reverberation procedure and chaotic shaking, we present the results of the work of the neuro-emulator in diagnosing the differences in the parameters of the cardiovascular system of boys when they moved from Surgut (1-st state) to The young oilman health camp (2-nd state), and also after treatment (3-rd state) and on returning to Surgut (air temperature in Surgut - 15 C⁰, and in Tuapse +18 C⁰, daily average). In table 2 we represent the values of the Wilcoxon test when comparing 6 samples (pairwise comparison at

points 1-2 and 1-3) for the registered x_i .

Table 3

Calculations W_{io} of six characteristics - the cardiovascular system parameters x_i of schoolchildren for latitudinal movements (boys) with a large number of iterations n ($n \leq 50$)

Calculations of iterations from the samples ($N \geq 50$)	The weights w_i of the signs x_i after $N=50$ iterations of the neuro-emulator					
	x_1 <i>SIM</i>	x_2 <i>PAR</i>	x_3 <i>SSS</i>	x_4 <i>SDNN</i>	x_5 <i>INB</i>	x_6 <i>SpO₂</i>
$n = 50$ $j=(1, \dots, 50)$						
1 and 2	0,22	0,09	0,08	0,12	0,39	1,00
1 and 3	0,55	0,33	0,42	0,62	0,55	0,87

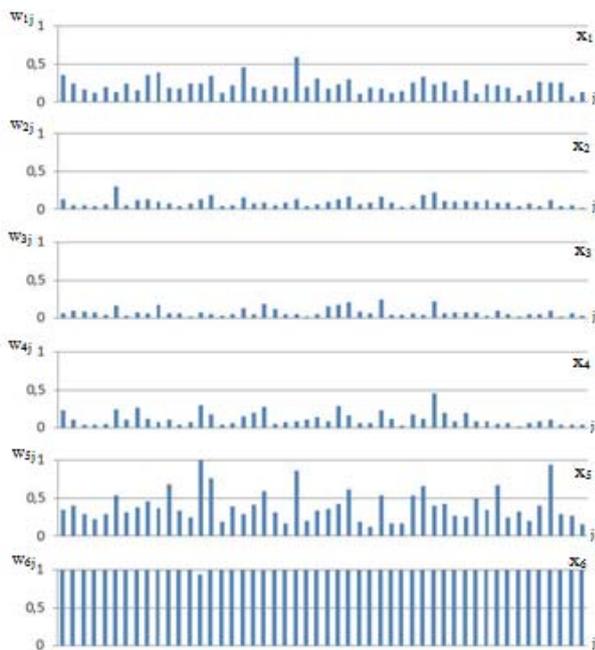


Figure. The diagram of the distribution of weights w_i signs x_i of the cardiovascular system state of boys in the 1-st and 2-nd dimensions for each j -th training (gradient descent method) of an artificial neural network ($j=1, \dots, 50$). When chaotic «shaking» w_{i0}

Table 3 shows the results of calculating the

average weights of the signs $\langle W_{io} \rangle$ after 50 iterations for the same comparison pairs (1-2 and 1-3). Obviously, these comparisons allow us to estimate how the latitudinal movement (from North to South) affects, where the main sign of x_6 and *INB* did not reach 0,5. However, the picture changed dramatically after treatment: *SpO₂* fell to 0,87 and the values of $\langle W_j \rangle$, $\langle W_4 \rangle$ and $\langle W_5 \rangle$ increased. This indicates a significant effect of the health measures on the parameters of the cardiovascular system, the order parameters change. Figure 1 shows a diagram for calculating the weights of the W_i attributes after 50 iterations when states 1 and 2 are compared. the individual features have extremely low values of W_i (the 1-st, 2-nd, 3-rd and 4-th signs are very small in the values of W_i), and in the 5-th and 6-th x_i order parameters appear in the estimation of latitudinal displacements. In the figure, these diagrams (for W_5 and W_6 have the largest average value, the others are very small).

Conclusions:

1. Analysis of 6 parameters x_i (diagnostic parameters x_i) from the positions of statistics showed that for latitudinal movements only x_6 (*SPO₂*) is significant (statistically different). When comparing states 1 and 3, the picture changed dramatically, but type 1 uncertainty remains (almost all signs are statistically different).

2. The introduction into the neuro-emulator of two new principles of their work (reverberation and chaos of initial weights w_{i0} of signs x_i) will provide not only the solution of the problem of dividing the homeostasis of H_1 and H_3 , but also the ranking of x_i (x_6 , x_4 appear with very high w_i , and x_1 and x_5 - with $w_i = 0,55$). This is the solution of the problem of system synthesis is the identification of the most significant main diagnostic features x_i (x_4 and x_6 are order parameters). In fact, the neuro-emulator demonstrates the heuristic activity of the brain when the methods of deterministic and stochastic sciences do not work, and the neuro-emulator provides a systemic synthesis.

Литература

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

2. Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А.,

References

1. 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.

2. Ausheva FI, Dobrynina IYu, Mishina EA, Poluk-

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.

3. 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. DOI: 10.12737/article_5a1c022bd3df56.20636712.

4. Брагинский М.Я., Буров И.В., Голушков В.Н., Добрынин Ю.В., Дрожжин 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.

5. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248.

6. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции complexity: монография. Тула: изд-во ТулГУ, 2016. 372 с.

7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с.

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

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 3–17.

10. Еськов В.М., Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Пототский 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.,

hin 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.

3. Bashkatova YuV, Aliev NSh, Ten RB, Prokhorov SA. Otsenka khaosa spektral'nykh parametrov ser-dechno-sosudistoy sistemy [Assessment of the chaos of the spectral parameters of the cardiovascular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:43-50. DOI: 10.12737/article_5a1c022bd3df56.20636712. Russian.

4. Braginskij 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, KHadarcev AA, KHadarceva KA, SHumilov SP. Sistemnyj analiz, upravlenie i obrabotka informacii v biologii i me-dicine [Systems analysis, management and processing of information in biology and medicine]. Samara; 2011. Tom IX. Russian.

5. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248

6. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovaniye gomeostaza i ehvolyucii complexity: monografiya [Mathematical modelling of homeostasis and the evolution of complexity: the monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.

7. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticheskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.

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

9. 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.

10. 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, Gats-

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.

11. 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.

12. 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

13. 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.

14. Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Колосова А.И., Макеева С.В. Сравнительный стохастический и хаотический анализ параметров внимания учащихся в аспекте их работоспособности // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2017. № 4. С. 21–33.

15. Мирошниченко И.В., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В., Алексенко Я.Ю., Камалтдинова К.Р. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий по параметрам кардио-респираторной системы школьников // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 26–32. DOI: 10.12737/article_58ef6c7c341300.57619306.

16. Мирошниченко И.В., Эльман К.А., Прасолова А.А., Глазова О.А. Динамика кардиоинтервалов детско-юношеского населения Югры в аспекте возрастных изменений // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №4. С. 14–19. DOI: 10.12737/article_5a38efc470c346.67491500.

ko YuS, Grachev RV, Derpak VYu, Dolgushin AE, Kamenev LI, Korchina IV, Kostrubina VA, Koshevoy OA, Kurzina SYu, Papshev VA, Rusak SN, Ushakov VV, Chukseeva YuV, Es'kov VV. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2010. T. 2. Russian.

11. 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.

12. Es'kov VM, Srybnik MA, El'man KA, Glazova OA. Vozrastnye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy prishlogo detsko-yunoshezkogo 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.

13. 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. DOI: 10.12737/article_59df76db3a6b33.94271886. Russian.

14. Zinchenko YUP, Filatov MA, Kolosova AI, Makeeva SV. Sravnitel'nyj stohasticheskij i haoticheskij analiz parametrov vnimaniya uchashchihhsya v aspekte ih rabotosposobnosti [Comparative stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters in terms of their performance]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psihologiya. 2017;4:21-33. Russian.

15. Miroshnichenko IV, Filatova DYU, Zhivaeva NV, Aleksenko YaYu, Kamaltdinova KR. Otsenka effektivnosti ozdorovitel'nykh meropriyatij po parametram kardio-respiratornoy sistemy shkol'nikov [Evaluation of the effectiveness of health improvement measures according to the parameters of the cardio-respiratory system of schoolchildren]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:26-32. DOI: 10.12737/article_58ef6c7c341300.57619306. Russian.

16. Miroshnichenko IV, El'man KA, Prasolova AA, Glazova OA. Dinamika kardiointervalov detsko-yunoshezkogo naseleniya Yugry v aspekte voznrastnykh izmenenij [Dynamics of cardiointervals of children and youth population of Ugra in the aspect of age-related changes]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2017;4:14-9. DOI: 10.12737/article_5a38efc470c346.67491500. Russian.

17. Филатова О.Е., Баженова А.Е., Иляшенко Л.К., Григорьева С.В. Оценка параметров треморограмм с позиции эффекта Еськова-Зинченко // Биофизика. 2018. Т. 63, № 2. С. 358–364.
17. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Gpigor'eva CV. Ocenka parametrov tremorogramm s pozicii ehffekta Es'kova-Zinchenko [parameters of tremorogramm with position of the effect Eskova-Zinchenko]. Biofizika. 2018;63(2):358-64. Russian.
18. 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.
18. 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.
19. Филатова О.Е., Яхно В.Г., Яхно Т.А., Самсонов И.Н. Хаос нейросетей мозга – признак гомеостатичности // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 3. С. 42–50. DOI: 10.12737/article_59df74be8bc611.71429249.
19. Filatova OE, Yakhno VG, Yakhno TA, Samsenov IN. KHaos nejrosetej mozga – priznak gomeostatichnosti [Chaos of brain neural networks is a sign of homeostaticity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:42-50. DOI: 10.12737/article_59df74be8bc611.71429249. Russian.
20. Bernshtein N.A. The co-ordination and regulation of movements. Oxford: New York, Pergamon Press, 1967.
20. Bernshtein NA. The co-ordination and regulation of movements. Oxford: New York, Pergamon Press; 1967.
21. 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.
21. 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.
22. 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.
22. 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.
23. 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.
23. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.
24. Eskov V.M., Filatova O.E. A compartmental approach in modeling a neuronal network. Role of inhibitory and excitatory processes // Biofizika. 1999. Vol. 44, No. 3. P. 518–525.
24. Eskov VM, Filatova OE. A compartmental approach in modeling a neuronal network. Role of inhibitory and excitatory processes. Biofizika. 1999;44(3):518-25.
25. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: The importance of inhibition // Neurophysiology. 1995. Vol. 25, No. 6. P. 348–353.
25. Eskov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: The importance of inhibition. Neurophysiology. 1995;25(6):348-53.
26. 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.
26. 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.

27. Eskov V.M., Filatova O.E., Ivashenko V.P. Computer identification of compartmental neuron circuits // Measurement Techniques. 1994. Vol. 37, No. 8. P. 967–971.
28. Eskov V.M., Filatova O.E., Popov Y.M. Computer identification of the optimum stimulus parameters in neurophysiology // International RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, 1995. P. 166–172.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Prigogine I.R. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature; Free Press, 1997.
34. Weaver W. Science and Complexity. American Scientist, 1948. P. 536–544.
35. 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.
27. Eskov VM, Filatova OE, Ivashenko VP. Computer identification of compartmental neuron circuits. Measurement Techniques. 1994;37(8):967-71.
28. Eskov VM, Filatova OE, Popov YM. Computer identification of the optimum stimulus parameters in neurophysiology. International RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers; 1995.
29. 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.
30. 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.
31. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.
32. 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.
33. Prigogine IR. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature; Free Press; 1997.
34. Weaver W. Science and Complexity. American Scientist; 1948.
35. 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.

УДК: 611.1

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16074

ЭФФЕКТ ЕСЬКОВА-ФИЛАТОВОЙ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ – ПЕРЕХОД К ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

И.В. МИРОШНИЧЕНКО*, Ю.В. БАШКАТОВА**, Д.Ю. ФИЛАТОВА**, Я.И. УРАЕВА**

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»,
ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия

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

Аннотация. Персонализированная медицина сейчас базируется на статистическом неравенстве получаемых подряд выборок параметров гомеостаза пациентов. Однако это неверно, т.к. доказана статистическая неустойчивость любых выборок x_i параметров гомеостаза. Более 70 лет назад Н.А. Бернштейн демонстрировал гипотезу о «повторении без повторений». Однако за этот период физиологи и клиницисты игнорировали эти работы, и проблема до настоящего времени остается без внимания. За последние 25 лет в связи с открытием эффекта Еськова-Зинченко в биомеханике возникает неопределенность в статистическом описании параметров не только тремора, но и параметров сердечно-сосудистой системы организма человека. Доказываются новые возможности в регуляции важнейших функциональных систем организма человека нейросетями мозга в режиме многократных и хаотически изменяющихся повторений решения задачи диагностики (и регуляции) состояния функциональных систем организма. Однако сейчас показан эффект Еськова-Филатовой, в котором доля стохастичности в анализе сердечно-сосудистой системы отдельного человека менее значима, чем доля стохастичности в оценке группы разных людей. Получается, что отдельный человек менее подобен самому себе, чем группа разных людей похожа на самих себя. Как тогда сравнивать разных людей и группу с отдельным пациентом? Ответы на эти вопросы и представлены в настоящей статье на основе анализа матриц парных сравнений выборок кардиоинтервалов

Ключевые слова: кардиоинтервалы, сердечно-сосудистая система, эффект Еськова-Филатовой, эффект Еськова-Зинченко.

Введение. В настоящее время уже твердо доказана статистическая неустойчивость любых параметров x_i описывающих состояние гомеостаза функциональных систем организма – (ФСО) человека. При этом из области биомеханики в теорию ФСО перешёл эффект Еськова-Зинченко (ЭЗ), когда невозможно повторить два раза подряд выборки не только треморограмм (ТМГ) [1-7,10,12], но и кардиоинтервалов (КИ), любых других параметров кардиореспираторной системы (КРС), как важнейшей ФСО человека. Очевидно, что отсутствие статистических повторений КИ (и др. x_i для КРС) делает невозможным дальнейшее применение традиционных методов детерминистской и стохастической науки (ДСН) в изучении КРС и других ФСО человека, как в нормогенезе, так и в патогенезе. Любая выборка x_i уникальна, и она не имеет информационной нагрузки, на следующем интервале времени Δt_{j+1} мы получим другую функцию распределения $f_j(x_i)$, которая будет отличаться от предыдущей $f_j(x_i)$ [7,9-12,14,16-20]. Все это является базой для доказательства гипотезы Н.А. Бернштейна «о повторении без повторений» [21], которая сейчас перешла в эффект ЭЗ [13,22-32].

Однако ситуация еще более усугубляется, если мы попытаемся сравнивать состояние параметров x_i для КРС в разных группах испытуемых. Особенно это заметно, если сравнивать параметры КИ группы разных людей (в нормогенезе) и повторные регистрации x_i для КРС у одного и того же испытуемого находящегося в неизменном гомеостазе. Здесь возникает эффект Еськова-Филатовой (ЭФ), объяснение которому не поддается с позиций не только ДСН, но и современной теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [8,15,22-32]. Рассмотрим этот ЭФ для КИ группы людей и одного и того же испытуемого [16,17,19,20,31,32].

Сущность эффекта Еськова-Зинченко. Сейчас уже твердо нами доказано (более 500 публикаций в журналах и более 40 книг), что нет повторений (статистических) не только для ТМГ или ТПГ, но и для КИ, их СПС, $A(t)$. Нет повторений и в биоэлектрической активности мышц (электромиограммы – ЭМГ – не повторяются), нет повторений в электроэнцефалограммах – ЭЭГ для одного человека, находящегося в одном, неизменном физиологическом состоянии (гомеостазе). Более того, в дополне

ние к эффекту Еськова-Зинченко (ЭЗ) в биомеханике (а теперь уже и в физиологии НМС, ССС,

НСМ и т.д.) мы сейчас получили новый эффект

Еськова-Филатовой для КИ (в физиологии ССС). Основа этого эффекта: 15 выборок КИ (по 300 КИ в каждой) у одного испытуемого в неизменном гомеостазе могут быть менее подобны (сами на себя), чем 15 выборок КИ разных (15-ти) испытуемых между собой.

Одновременно, еще один эффект – Еськова-Филатовой ставит перед всей физиологией и во всем естествознанием глобальные проблемы статистической неустойчивости любых выборок параметров ССС x_i , их $f(x)$, спектральных плотностей сигнала (СПС), автокорреляции - $A(t)$. В этом эффекте доказывается реальная невозможность обнаружения для одного испытуемого совпадающих статистических закономерностей если подряд регистрировать выборки x_i . Суть этого эффекта: группа из 15-ти разных испытуемых (например, больных) может демонстрировать более выраженные статистические совпадения выборок КИ, чем отдельный испытуемый, находящийся в неизменном гомеостазе, и у которого подряд регистрировали 15 раз выборки КИ. Этот эффект Еськова-Филатовой полностью подрывает возможности стохастики в изучении КРС, т.к. совершенно без определений становятся способы регуляции гомеостаза КРС (если разные люди более подобны между собой, чем отдельный человек на самого себя по параметрам КРС) [9-12,14,16,17,19].

В качестве характерного примера эффекта Еськова-Зинченко, представим матрицу парного сравнения выборок x_i (набор КИ при регистрации по 5 минут) для одного человека в режиме 15-ти повторных регистраций выборок КИ по 5 минут в неизменном гомеостазе в виде табл. 1 и табл. 2. В табл. 2 мы представляем матрицу парных сравнений выборок 15-ти разных испытуемых (в спокойном состоянии). Табл. 1 демонстрирует фактически ЭЗ для ССС, т.к. число k_1 выборок x_i , которые можно (эти две выборки) отнести к одной генеральной совокупности, весьма не-

лика – $k_1=8$. Статистическая устойчивость выборок одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) весьма мала. Доля стохастики (из 105 разных пар сравнения) крайне мала (менее 10%) и табл. 1 демонстрирует хаос x_i их $f(x)$ с частотой $p^* \geq 0,8$.

Таблица 1

Непараметрические критерии Вилкоксона (Wilcoxon Signed Ranks Test) (p) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров КИ испытуемого при повторных экспериментах ($k_1=8$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,77	0,00	0,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,27	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,77	0,27		0,00	0,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,91	0,50	0,86	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,09	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09		0,07	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	0,80	0,07		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,11
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	

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

Таблица 2

Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (p) для попарных сравнений выборок параметров КИ группы разных испытуемых из 15-ти человек ($k_2=17$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,06	0,00	0,00
3	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,73	0,00	0,58	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,04	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
5	0,00	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
6	0,00	0,00	0,00	0,04	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	1,00
7	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00
9	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,02	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
10	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	1,00	0,73	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,42
13	0,00	0,06	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,02	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00	

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

Переход от ЭЭЗ к эффекту Еськова-Филатовой (ЭЕФ). Если мы сравним аналогичную матрицу парных сравнений выборок КИ для 15-ти разных испытуемых (у каждого регистрировались выборки КИ за 5 мин с не менее 300 КИ в каждой выборке), то окажется, что доля стохастики (табл. 2) в такой матрице может быть выше (у нас в табл. 2 $k_2=17$). Такая ситуация не исключение, а довольно часто встречающийся факт и это ставит перед физиологией еще один крайне сложный вопрос: получается, что отдельный человек (в режиме повторений регистрации КИ) может быть менее статистически подобен (самому себе), чем группа разных людей между собой (в спокойном состоянии, без воздействий). Этот эффект окончательно подрывает основы (базу) возможностей применения стохастики в физиологии и медицине! Более того, как переходить на индивидуализированную медицину, если параметры КРС (в нашем случае) невозможно описывать статистически (для одного пациента)? Если доля стохастики ($k_1=8$) менее 10%, а каждая выборка КИ – уникальна [3-20,31].

Если группа разных людей статистически более подобна (у нее более высокий k_2), чем отдельный человек (подобен самому себе), то как тогда можно сравнивать между собой разных испытуемых или одного и того же испытуемого, но находящегося в разных гомеостазах H_1 и H_2 (например, H_1 – нормогенез, а H_2 – патогенез)? Как определять неизменность гомеостаза одного человека (в персонифицированной медицине), если подряд получаемые выборки КИ (а также ТМГ, ТПГ, ЭЭГ, ЭМГ и т.д.) не могут демонстрировать статистическое совпадение (табл. 1)? Каковы вообще механизмы такого хаоса и как тогда поддерживается гомеостаз отдельного организма, если все непрерывно и хаотически изменяется (любая выборка уникальна)? Что такое гомеостаз в свете этих новых данных? Очевидно, что нужна новая теория гомеостаза и новые модели для осознания и ЭЭЗ, и ЭЕФ [2-7,18,20,31,32].

Напомним, что работы П.К. Анохина в области создания теории ФСО и их гомеостатического регулирования сейчас подвергаются пересмотру и новому осмыслению [1-7,10,12], но эти работы очень сильно совпадают с представлениями Н. Винера в кибернетике. Одна из главных ролей в схемах регуляции ФСО и их гомеостаза отводится принципу отрицательной обратной связи (например, система регуляции по отклонению). В биокибернетике (в теории управления живыми системами) традиционно считали, что при реализации этого принципа, в

системах регуляции ФСО, существуют механизмы, которые следят за некоторым средним $\langle x_i \rangle$ значением x_i и тогда регистрируются отклонения Δx_i от этого среднего. Эти отклонения от $\langle x_i \rangle$ вызывают реакцию в системах управления ФСО (в НСМ) и возвращают состояние гомеостатической системы (гомеостаза ФСО в исходное среднее состояние $\langle x_i \rangle$). Эта схема регуляции сформировалась еще в 30-40-х годах 20-го века, и она успешно используется в различных бионических устройствах. Но реальность оказалась иной [22-32], мы имеем хаос статистических функций выборок ТМГ или КИ и это усугубляется ЭЕФ.

С другой стороны, в многочисленных наших исследованиях [22-32] доказана статистическая неустойчивость биопотенциалов мозга – ЭЭГ, которые описывают активность *нейросетей мозга* – НСМ. Любые параметры x_i , характеризующие эффекторы (т.е. состояние ФСО, например, регуляция со стороны НСМ в адрес КРС) показывают хаос $f(x)$. Одновременно, мы наблюдаем во всех случаях многочисленные итерации (повторения) любых актов действия как самих эффекторов, так и систем управления ФСО (со стороны НСМ). В целом, мы постоянно говорим о хаосе x_i и о реверберациях (повторениях) в активности НСМ, а также актов работы сердца, дыхания, различных биомеханических актов (ТМГ, ТПГ). Хаос статистических характеристик и итерации в работе НСМ (реверберации) составляют сущность многих процессов в организме человека. В первую очередь речь идет о работе мозга. Многие процессы в НСМ имеют характер паттернов (серий импульсов, например, ЭЭГ) и тогда возникает базовый вопрос: каков смысл этих паттернов? Зачем мозгу (и системам управления ФСО) нужны такие паттерны? Отметим, что наши повторные регистрации КИ в ЭЭЗ или др. x_i для КРС, фактически, тоже являются паттернами: из $N=15$ повторений якобы одинаковых выборок КИ (и др. x_i). Все это – «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна [21].

Закключение. Динамический хаос Лоренца требует повторений некоторого состояния системы $x(t_k)$. Это состояние определяется как свойство перемешивания (хаос Лоренца) или как равномерное распределение. В рамках новой (нами разрабатываемой) теории гомеостатических систем (систем третьего типа по *W. Waver*) такой хаос не является хаосом Лоренца, и он не может описываться в рамках ДСН. Эти различия легко наблюдать на конкретных примерах работы искусственных НСМ, которые сейчас обозначают как нейро-эмуляторы или

нейро-ЭВМ (НЭВМ). Нейросети сейчас все шире используются в медицине и биологии, но при этом для НЭВМ имеется одна особенность: НЭВМ работает на базе методов ДСН. Используются различные детерминистские и стохастические методы без указанных нами выше особенностей работы НСМ и ФСО (хаос-самоорганизация и реверберации). Мы представляем «паттерны» выборки КИ для изучения ЭЕФ для КРС и это нам обеспечило регистрацию нового эффекта – ЭЕФ, в котором полностью исключается стохастика. Она не может отличить группу различных испытуемых от одно-

го испытуемого, но в режиме паттернов (многократных измерений выборок КИ в неизменном гомеостазе). Это еще один минус стохастики в описании КРС и все это активно нас подводит к построению ТХС и новой теории гомеостаза. Авторы этой теории (В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова) уже более 20-ти лет доказывают статистическую неустойчивость любых параметров x_i ФСО. Теперь к этому добавляется более высокий ($K_2 > K_1$) хаос отдельного индивидуума (или группы разных испытуемых).

THE EFFECT OF ESKOV-FILATOVA IN REGULATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AS A TRANSITION TO INDIVIDUALIZED MEDICINE

I.V. MIROSHNYCHENKO*, Yu.V. BASHKATOVA**, D.Yu. FILATOVA**, Ya.I. URAEVA**

*Orenburg state medical University», Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russia

** "Surgut state University", 1 Lenina street, Surgut, 628400, Russia

Abstract. At present, the basis of individualized medicine is the statistical inequality of consecutive samples of homeostasis parameters of patients. However, this is not true, because statistical instability of any samples x_i of homeostasis parameters is proved. More than 70 years ago N.A. Bernstein demonstrated the hypothesis of «repetition without repetition». However, during this period physiologists and clinicians ignored these works. Therefore, up to now the problem has no solution. Over the past 25 years in the biomechanics there is uncertainty in the statistical description of the parameters of both tremor and the parameters of the cardiovascular system of the human organism due to the discovery of the effect of Eskov-Zinchenko. New possibilities in the regulation of the most important functional systems of the human organism (FSO) by neural networks of the brain in the regime of multiple and chaotically changing repetitions of the solution of the problem of diagnosis (and regulation) of the FSO state are proved. However, the effect of Eskov-Filatova has now been demonstrated. In this effect, the share of stochastics in the analysis of the cardiovascular system of an individual is less significant than the share of stochastics in the evaluation of a group of different people. Consequently, an individual is less like himself than a group of different people is like themselves. How to compare different people and groups with an individual patient? The answers to these questions are presented in this article on the basis of the analysis of matrices of pairwise comparisons of samples of cardiointervals.

Keywords: cardiointervals, cardiovascular system, the effect of Eskov-Filatova, the effect of Eskov-Zinchenko.

Introduction. At present, statistical instability of any parameters x_i for the description of the state of homeostasis of the *functional systems of human organism* (FSO) has been proved. In this case, the *effect of Eskov-Zinchenko* (EEZ) has moved from the field of biomechanics to the theory of FSO. This effect demonstrates that it is impossible to repeat two consecutive samples of not only *tremograms* (TMG) [1-7,10,12], but also *cardiointervals* (CI), any other parameters of the *cardio-respiratory system* (CRS) as the most important human FSO. Obviously, the absence of statistical repetitions of CI (and other x_i for CRS) makes it impossible to apply the traditional methods of *de-*

terministic and stochastic science (DSS) in the study of CRS and other human FSO, both in normogenesis and in pathogenesis. Any sample x_i is unique, and it has no information. We obtain another distribution function $f_j(x_i)$, which will differ from the previous $f_j(x_i)$ in the next time interval Δt_{j+1} [7,9-12,14,16-20]. All these facts are the basis for the proof of hypothesis of N.A. Bernstein about «repetition without repetition» [21], which has now been transformed into the effect of EEZ [13,22-32].

However, an attempt to compare the state of the x_i parameters for CRS in different groups of subjects worsens the situation. This fact is especially noticeable when comparing the parameters

of the CI of a group of different people (in normogenesis) and with repeated registrations of x_i for CRS in the same subject in unchanged homeostasis. Here, the *effect of Eskov-Filatova* (EEF) appears. This effect has no explanation, not only from the positions of the DSS, but also from the standpoint of the modern *theory of chaos-self-organization* (TCS) [8,15,22-32]. Consider this EEF for CI of a group of people and the same subject [16,17,19,20,31,32].

The content of the effect of Eskov-Zinchenko. Now we have proved the absence of statistical repetitions not only for TMG or TPG, but also for CI, their SSD, $A(t)$ (more than 500 publications in journals and more than 40 books). There are also no repetitions in the bioelectrical activity of the muscles (*electromyograms* (EMG) – do not repeat), there are no repetitions in *electroencephalograms* – EEG for one human for one unchanged physiological state (homeostasis). Moreover, we obtained a new the effect of Eskov-Filatova for CI (in the physiology of the cardiovascular system), which supplements the *effect of Eskov-Zinchenko* (EEZ) in biomechanics (and in the physiology of NMS, cardiovascular system, NNB, etc.). The basis for this effect is 15 samples CI (300 CI in each) in one subject in unchanged homeostasis may be less similar (to themselves) than 15 samples of CI of different (15) subjects among themselves.

The effect of Eskov-Filatova puts forward global problems of statistical instability of the parameters of any samples of the cardiovascular system x_i , their $f(x)$, the *signal spectral densities* – SSD, and the autocorrelation – $A(t)$ in physiology and natural sciences. This effect proves that it is impossible to detect the coincidence of statistical regularities for one subject. The content of this effect: a group of 15 different subjects (for example, sick people) can show more statistical coincidences of CI samples than a single subject who is in unchanged homeostasis and who has 15 consecutive samples of CI recorded in a row. The effect of Eskov-Filatova indicates that the stochastic does not have the ability to study cardiorespiratory system, because there are no ways of regulating the homeostasis of cardiorespiratory system (if different people are more similar to each other than an individual on himself according to the parameters of cardiorespiratory system) [9-12,14,16,17,19].

For example, we represent matrix of pairwise comparison of samples x_i (a set of CI at registration for 5 minutes) for one human in a mode of 15 repeated registrations of samples of CI for 5 minutes in unchanged homeostasis (Table 1). In Table 2 we

represent the matrix of pairwise comparisons of samples of 15 different subjects (in a quiet state). Table 1 demonstrates the EEZ for the cardiovascular system, i. e. the number of k_1 of samples x_i that can be attributed to the same population (these two samples) is insignificant – $k_1=8$. The statistical stability of samples of one subject (in constant homeostasis) is very small. The share of stochastics (from 105 different pairs of comparison) is very insignificant (less than 10%) and table 1 shows chaos x_i , their $f(x)$ with frequency $p^* \geq 0.8$.

The transition from EEZ to the effect of Eskov-Filatova (EEF). When comparing a similar matrix of pairwise comparisons of samples for 15 different subjects (each sample was registered in 5 min with at least 300 CI in each sample), it follows that the stochastic share in such a matrix may be higher ($k_2 = 17$ in Table 2). This situation is often encountered. Therefore, physiology has another very difficult question: a separate human (in the regime of repetitions of CI registration) may be less statistically similar (to himself) than a group of different people among themselves (in a calm state, without influences). This effect casts doubt on the basis of the possibilities of using stochastics in physiology and medicine! Moreover, how to change to personalized medicine, if the parameters of cardiorespiratory system (in our case) can not be described statistically (for one patient)? If the share of stochastics ($k_1=8$) is less than 10%, and each sample of CI is unique [3-20,31].

If a group of different people is statistically more similar (it has a higher k_2) than an individual (similar to itself), how to compare different subjects or the same subject but with different homeostasis H_1 and H_2 (for example, H_1 – normogenesis, H_2 – pathogenesis)? How to determine the immutability of the homeostasis of one human (in personified medicine), if in succession the obtained samples of CI (as well as TMG, TPG, EEG, EMG, etc.) can not show statistical coincidence (see Table 1)? What are the mechanisms of such chaos? How is the homeostasis of an individual organism maintained if everything is continuously and chaotically changed (any sample is unique)? What is homeostasis in terms of new data? Obviously, we need a new theory of homeostasis and new models for awareness of both EEZ and EEF [2-7,18,20,31,32].

Recall that the work of P.K. Anokhin in the field of creating the theory of FSO and their homeostatic regulation is subject to revision and a new interpretation [1-7,10,12]. But the work of P.K. Anokhin is very much coincide with the views of N. Wiener in cybernetics. One of the main roles in the regulation of FSO and their homeostasis is given to the principle of negative feedback (for example, a system of regulation by deviation). In

biocybernetics (the theory of control of living systems), it was traditionally believed that in the implementation of this principle in the FSO regulation systems, there are mechanisms that follow some average $\langle x_i \rangle$ value of x_i and record deviations of Δx_i from this mean. These deviations from $\langle x_i \rangle$ cause a reaction in the FSO control systems (in the NNB) and return the state of the homeostatic system (FSO homeostasis to the initial average state $\langle x_i \rangle$). This scheme of regulation was formed in the 30's and 40's of the 20th century. It is successfully used in various bionic devices. But the reality turned out to be different [22-32]. We have chaos of statistical functions of samples of TMG or CI and this is aggravated by EEF.

On the other hand, we have proved the statistical instability of the EEG and any parameters x_i that characterize the effectors in our numerous studies (i.e. the state of FSO, for example, regulation from the NNB to the TMG or TPG) [22-32]. At the same time, we observe in all cases numerous iterations (repetitions) of any stages of action of both the effectors themselves and the FSO control systems (from the NNB side). In general, we constantly talk about chaos x_i and reverberations (repetitions) in the activity of the NNB, acts of the heart, respiration, various biomechanical acts (TMG, TPG). The chaos of statistical characteristics and iteration in the work of NNB (reverberation) constitute the essence of many processes in

the human organism and primarily in the work of the brain. Many processes in the NNB have the character of patterns (series of pulses, for example, EEG). Then the basic question arises: what is the meaning of these patterns? Why should the brain (and FSO management systems) need such patterns? Note that our repeated registration of CI in EEZ or other x_i for CRS, in fact, are also patterns: from $N=15$ repetitions of conditionally identical samples of CI (and others x_i). All these facts are effect of «repetition without repetition» by NA. Bernstein [21].

Conclusion. The dynamic chaos of Lorentz requires repetition of a certain state of the system $x(t_k)$. This state is defined as the property of mixing (chaos of Lorentz) or as an equal distribution. We are developing a new theory of homeostatic systems (systems of the third type by W. Weaver). In the framework of this theory, such chaos is not a chaos of Lorentz. It can not be described in the framework of the DSS. We will explain these differences on specific examples of the work of artificial NNB, which are now referred to as neuro-emulators or a neuro-computer. Now neural networks are increasingly used in medicine and biology. However, there is one peculiarity: a neuro-computer operates on the basis of the DSS methods. Various deterministic and stochastic methods are used without the peculiarities of the work of the NNB and FSO (chaos-self-organization and reverberation). We present the «patterns» of CI samples for studying EEF for CRS. This helped to register a new effect - the effect EEF, in

Table 1

Non-parametric Wilcoxon criteria (Wilcoxon Signed Ranks Test) for pairwise comparisons of 15 samples of CI parameters of the subject in repeated experiments ($k_1=8$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,77	0,00	0,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,27	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,77	0,27		0,00	0,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,91	0,50	0,86	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,09	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09		0,07	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	0,80	0,07		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,11
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	

Note: p – the achieved level of significance (critical level is $p<0,05$)

Table 2

Non-parametric criterion of Kruskal-Wallis ($k_2=17$) (p) for pairwise comparisons of samples of parameters of CI of a group of different subjects from 15 people

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,06	0,00	0,00
3	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,73	0,00	0,58	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,04	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
5	0,00	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
6	0,00	0,00	0,00	0,04	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	1,00
7	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00
9	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,02	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
10	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	1,00	0,73	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,42
13	0,00	0,06	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,02	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00	

Note: p – the achieved level of significance (critical level is $p<0,05$)

which the stochastic is completely excluded. Stochastics can not distinguish a group of different subjects from one subject, but in pattern mode (multiple measurements of CI samples in unchanged homeostasis). This is another drawback of stochastics in the description of CRS. Therefore, it is necessary to build a TCS and a new theory of

homeostasis. The authors of this theory (V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, O.Y. Filatova) for more than 20 years have shown the statistical instability of any parameters x_i for FSO. Now to this is added a higher ($K_2 > K_1$) chaos of an individual (or a group of different subjects).

Литература

1. Арсланова М.М., Мирошниченко И.В., Попов Ю.М., Прохоров С.А. Статистическая неустойчивость выборок параметров кардиоинтервалов в неизменном гомеостазе // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 1-8.. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-8.pdf> (дата обращения 13.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d02dd855e9.28694103.
2. 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. DOI: 10.12737/article_5a1c022bd3df56.20636712.
3. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248.
4. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции complexity: монография. Тула: изд-во ТулГУ, 2016. 372 с.
5. 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
6. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с.
7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.
8. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
9. 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.
10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Попов Ю.М., Якунин

References

1. Arslanova MM, Miroshnichenko IV, Popov YUM, Prohorov SA. Statistical instability of samples of parameters of R-R intervals in a constant homeostasis. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 13];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/1-8.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d02dd855e9.28694103.
2. Bashkatova YuV, Aliev NSh, Ten RB, Prokhorov SA. Assessment of the chaos of the spectral parameters of the cardiovascular system. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:43-50. DOI: 10.12737/article_5a1c022bd3df56.20636712. Russian.
3. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. New science and a new understanding of homeostatic systems. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248
4. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovaniye gomeostaza i ehvolyucii complexity: monografiya [Mathematical modelling of homeostasis and the evolution of complexity: the monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
5. Es'kov VV, Bashkatova YuV, Sokolova AA. 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.
6. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.
7. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. End of certainty: chaos of homeostatic systems. Tula; 2017. Russian.
8. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA. Izbrannyye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: ООО РИФ «ИНФРА»; 2008. Russian.
9. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.
10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Popov YuM, Yakunin VE.

В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74. DOI: 10.12737/article_58ef6ef2f1dde7.21662826.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Колосова А.И., Макеева С.В. Сравнительный стохастический и хаотический анализ параметров внимания учащихся в аспекте их работоспособности // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2017. № 4. С. 21–33.

15. 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.

16. Мирошниченко И.В., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В., Алексенко Я.Ю., Камалтдинова К.Р. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий по параметрам кардио-респираторной системы школьников // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 26–32. DOI: 10.12737/article_58ef6c7c341300.57619306.

17. Мирошниченко И.В., Эльман К.А., Прасолова А.А., Глазова О.А. Динамика кардиоинтервалов детско-юношеского населения Югры в аспекте возрастных изменений // Вестник новых медицинских технологий. 2017. № 4. С. 14–19. DOI: 10.12737/article_5a38efc470c346.67491500.

18. Филатова О.Е., Баженова А.Е., Иляшенко Л.К., Григорьева С.В. Оценка параметров треморограмм с позиции эффекта Еськова-Зинченко // Биофизика. 2018. Т. 63, № 2. С. 358–364.

19. 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.

20. Филатова О.Е., Яхно В.Г., Яхно Т.А., Самсонов И.Н. Хаос нейросетей мозга – признак гомеостатичности // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 3. С. 42–

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.

11. Es'kov VM, Srybnik MA, El'man KA, Glazova OA. 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.

12. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozupitsa GS, Shelim LI. The Third Paradigm and Deterministic-Stochastic Science. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:60-70. DOI: 10.12737/article_59df76db3a6b33.94271886. Russian.

13. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.

14. Zinchenko YUP, Filatov MA, Kolosova AI, Ma-keeva SV. Comparative stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters in terms of their performance. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psihologiya. 2017;4:21-33. Russian.

15. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity). Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

16. Miroshnichenko IV, Filatova DYU, Zhivaeva NV, Aleksenko YaYu, Kamaltdinova KR. Evaluation of the effectiveness of health improvement measures according to the parameters of the cardio-respiratory system of schoolchildren. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:26-32. DOI: 10.12737/article_58ef6c7c341300.57619306. Russian.

17. Miroshnichenko IV, Ehl'man KA, Prasolova AA, Glazova OA. Dynamics of cardiointervals of children and youth population of Ugra in the aspect of age-related changes. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2017;4:14-9. DOI: 10.12737/article_5a38efc470c346.67491500. Russian.

18. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Gpigop'eva CV. Parameters of tremorogramm with position of the effect Eskova-Zinchenko. Biofizika. 2018;63(2):358-64. Russian.

19. Filatova OE, Gazya GV, Mezentsseva LV, Sokolova AA. 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.

20. Filatova OE, Yakhno VG, Yakhno TA, Samsonov IN. Chaos of brain neural networks is a sign of homeostaticity. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:42-50. DOI:

50. DOI: 10.12737/article_59df74be8bc611.71429249.

21. Bernshtein N.A. The co-ordination and regulation of movements. Oxford: New York, Pergamon Press, 1967.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

10.12737/article_59df74be8bc611.71429249. Russian.

21. Bernshtein N.A. The co-ordination and regulation of movements. Oxford: New York, Pergamon Press; 1967.

22. 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.

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

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611–6.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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 70



ЯШИН АЛЕКСЕЙ АФАНАСЬЕВИЧ, родился 06.05.1948 года в г. Полярном (Северный флот, Мурманская обл.); с 1966 года живет и работает в Туле. В 1971 году окончил радиотехнический факультет Тульского политехнического института (сейчас ТулГУ); учился заочно на математико-механическом факультете – специальность «Математика» – Ленинградского госуниверситета, а в 1981 году заочно окончил Литературный институт им. А.М.Горького Союза писателей СССР, отделение художественной прозы.

С 1971 по 1991 гг. работал на оборонных предприятиях Тулы: Специальное КБ точного машиностроения завода «Точмаш», Центральное КБ аппаратостроения, Конструкторское бюро приборостроения НПО «Точность» («фирма А.Г.Шипунова») инженером-исследователем, инженером-конструктором, начальником патентного сектора. Принимал непосредственное участие в разработке изделий, поставленных на вооружение Советской и Российской армии, в частности: управляемых противотанковых снарядов, дистанционно пилотируемого летательного аппарата, зенитного ракетно-пушечного комплекса «Панцирь» и др. За разработку серии микросхем для изделия «Планшет» получил звание лауреата премии Тульского комсомола. По итогам своих разработок защитил на 4-м

(радиотехническом) факультете Московского ордена Ленина и ордена Октябрьской революции Авиационного института им. Серго Орджоникидзе диссертации кандидата и доктора технических наук. Докторская диссертация была признана ВАК'ом СССР выдающейся и лучшей диссертацией года по техническим наукам. Являясь соискателем в МАИ, принимал участие в программе антиСОИ.

В 1991 году «поменял» радиофизику на биофизику, некоторое время работал ведущим конструктором в Компьютерном центре здравоохранения области, а далее 15 лет работал первым заместителем – зам. по науке директора ГУП НИИ новых медицинских технологий, далее – профессором Медицинского института ТулГУ. В 2002 году защитил диссертацию доктора биологических наук.

Является создателем и руководителем Тульской научной школы биофизики полей и излучений и биоинформатики. Имеет два ученых звания: профессор по кафедре «Электронные вычислительные машины» и профессор по специальности «Медицинские приборы и системы». Заслуженный деятель науки РФ, Почетный радист России, Почетный член Кембриджского биографического общества, Почетный изобретатель Европы (Ганновер, Германия), академик 10 российских, международных и зарубежных академий; член Правления Академии российской литературы. Автор более 900 научных работ, в том числе монографий, изобретений и научных открытий. Лауреат премии Н.И. Пирогова, имеет академические звания «Основатель научной школы» и «Заслуженный деятель науки и образования», удостоен медалей им. А. Нобеля, В.И. Вернадского, Н.И. Вавилова, И.П. Павлова, С.П. Боткина и И.М. Сеченова.

Зам. главного редактора всероссийского журнала «Вестник новых медицинских технологий» (г. Тула), зам. главного редактора всероссийского журнала «Электродинамика и техника СВЧ, КВЧ и оптических частот» (г. Москва), член редколлегии всероссийских журналов «Физика волновых процессов и радиотехнические системы» (г. Самара) и «Миллиметровые волны в биологии и медицине» (г. Москва). Имя А.А. Яшина внесено в два десятка энциклопедий и словарей (Россия, США, Англия, Швейцария).

Научную работу совмещает с литературным творчеством: член Союза писателей России (СССР) с 1988 года, основатель и главный редактор всероссийского ордена Г.Р. Державина литературно-художественного и публицистического журнала «Приокские зори», издаваемого ТулГУ и Союзом писателей России; удостоен звания лауреата 10 престижных литературных премий, награжден 22 литературными медалями и орденами. Всероссийски известный писатель-прозаик и публицист.

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему накрепчайшего здоровья и успехов в реализации задуманных проектов.

Юбиляру



АТЛАС ЕЛЕНА ЕФИМОВНА. Родилась 18.05.1963 г. в г. Туле. Доктор медицинских наук (2005), заведующая кафедрой «Анатомия и физиология человека».

В 1989 г. окончила с отличием 1 Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова (1 ММИ), в 1991 г. – клиническую ординатуру по неврологии во 2-ом Московском ордена Ленина государственном медицинском институте им. Пирогова (МОЛГМИ).

В 1998 г. защитила кандидатскую диссертацию в ТулГУ по теме «Нейрофизиологические корреляты когнитивных дисфункций у участников ликвидации последствий аварии на

Чернобыльской АЭС» (специальность 05.13.01).

В 2005 г. защитила докторскую диссертацию в Воронежском ГТУ по теме «Системный анализ минимальных дисфункций мозга и управляющие возможности кинезотерапии» (специальность 05.13.01).

В 2006 г. окончила ГОУ ВПО «Московский государственный университет экономики, статистики и информатики» (МАСИ) по специальности – маркетинг (второе высшее образование).

Работала в Тульском диагностическом центре в отделе функциональной диагностики, в Научно-практическом центре нейрофизиологии и нейрореабилитации зам. директора по медицине, в Центре профилактики и реабилитации в отделе реабилитации больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

С 2006 г. работает на кафедре внутренних болезней в должности профессора. Ведет практические занятия у студентов 4 курса, лекции у студентов 5 и 6 курсов по дисциплине «Внутренние болезни, общая физиотерапия, военно-полевая терапия». На протяжении ряда лет отвечала за организацию и проведение летней производственной практики студентов лечебного факультета медицинского института ТулГУ.

В 2007 г. прошла образовательный курс CRA по правилам проведения клинических исследований компании «CRA-club» (Москва). В 2011 г. прошла образовательный курс «Принципы и практика клинических исследований» проводимого по инициативе Клинического Центра Национального Института Здоровья (США). С 2012 г. является членом Этического комитета медицинского института ТулГУ.

В 2011 г. получила первую квалификационную категорию врача-терапевта.

В 2013 г. получила диплом преподавателя высшей школы. ВКР была оценена как работа с высоким научным потенциалом.

С 2010 г. – куратор курса последиplomного образования по специальности «Терапия», руководитель клинической ординатуры по специальности «Терапия».

В 2006–2009 гг. – член Диссертационного совета Д 212.271.06 медицинского института ТулГУ.

Е.Е. Атлас – автор более 120 публикаций. Среди этих публикаций 21 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 2 монографии.

Прошла двухступенчатое обучение на кафедре управления качеством медицинской помощи ФПК Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова, по программе «Основы экспертизы качества медицинской помощи». В 2010 г. окончила курсы повышения квалификации в ГОУ ВПО ТулГУ по программе «Управление качеством».

Сфера научных интересов – функциональные методы исследования в медицине, современные методы реабилитации, применение методов системного анализа в медицине.

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ей накрепчайшего здоровья и успехов в реализации задуманных проектов.