

ВЕСТНИК новых медицинских технологий

JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES

№ 1



Чтобы
дойти до
цели, надо
прежде
всего идти.

Оноре де
Бальзак.

Тематический выпуск:

*“Актуальные вопросы
теории и практики
медицины”*

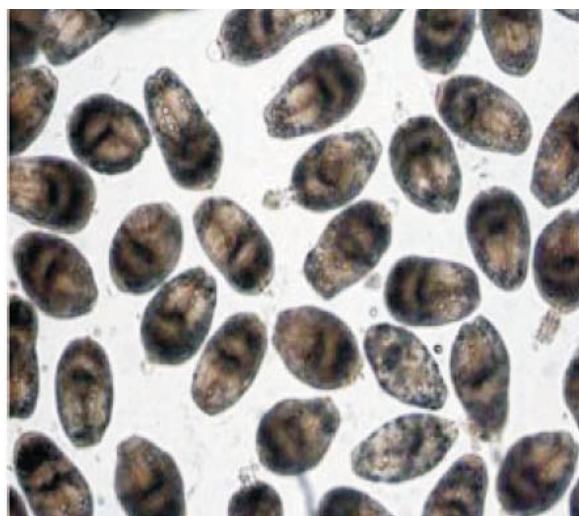


**К статье авторов: Чахнавиши М.Л., Иванов Д.В.
«Влияние использования химических реагентов для уборки улиц на развитие аллергии у детей дошкольного возраста»**



**Рис. Снимок левой кисти ребенка 2 г. 4 мес., после контакта со снежными массами на улице.
Снимок сделан сразу после возвращения с прогулки**

**К статье авторов: Киртанаев Я.П., Ившин В.Г.
«Обоснование применения гипохлорита натрия в качестве сколецидного препарата при лечении больных многокамерным гидатидным эхинококкозом печени.
Экспериментальное исследование»**



**Рис. 1. Живые протосколексы *Echinococcus granulosus*.
Нативная световая микроскопия Ув. ×100**

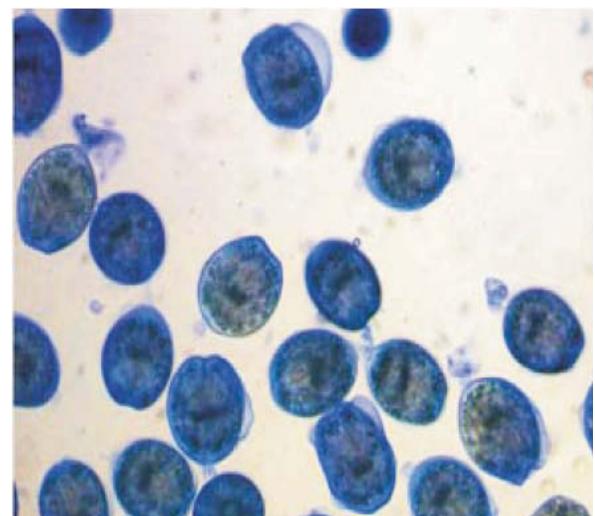


Рис. 2. Погибшие протосколексы *Echinococcus granulosus*, окрашены в синий цвет 0,1% водным раствором генцианового фиолетового. Ув. ×100

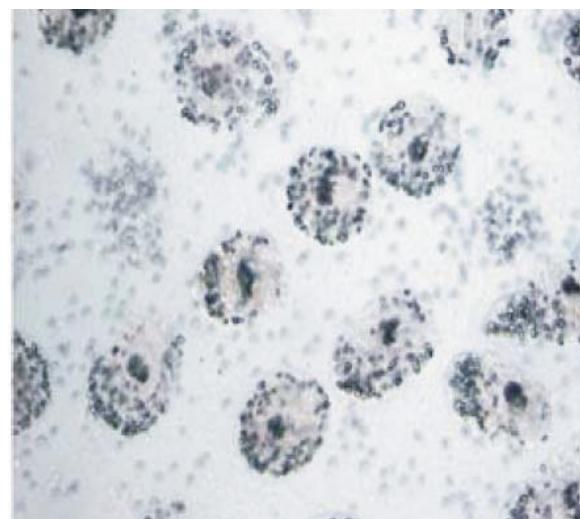


Рис. 3. Погибшие протосколексы *Echinococcus granulosus*, с разрушением тегумента. Ув. ×100

Том 26, № 1, 2019
Периодический теоретический и научно-практический журнал

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 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, Российской академия естествознания.

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:
 Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);
 Леонов Борис Иванович – д.т.н., проф. (Москва);
 Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);
 Цкипuri 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); *Tyminsky Vladimir* – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
 ТулГУ, медицинский институт, тел.: (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (англ.), <http://medtsu.tula.ru> (рус.).

Отпечатано в издательстве ТулГУ
 300600, г. Тула, пр. Ленина, 95
 Подписано в печать 22.03.2019.
 Дата выхода в свет 30.03.2019.
 Формат бумаги 70/100 1/16
 Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6
 Тираж 1000 Заказ 070у

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов 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».

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);
 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);
 Китиашвили Ираклий Зарабовиц – д.м.н., проф. (Астрахань);
 Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
 Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 Купреев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);
 Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);
 Лишук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);
 Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);
 Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);
 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);
 Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);
 Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);
 Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);
 Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
 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 Кызылтуль Абдурахмановна – д.м.н., доцент (Тула);
 Хетагурова Алья 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);
Bredikis Jurgis Juozas – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
 Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);
 Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);
 Зурнаджянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);
 Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);
 Мидленко Владимир Ильич – д.м.н., проф. (Ульяновск);
 Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);
 Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);
 Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);
 Филиатова 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).

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

© 2019

Volume 26, № 1, 2019
**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 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.

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:

Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula); Leonov B.I. – Doctor of Technical Sciences (Moscow); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Bachmeier Miroslav – Praga2Agenci medical advisor (Czech Republic); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (CIIIA); Khuchinsky Tadeusz – head of Department Professor of Warsaw University (Poland); Kofler Walter Wolfgang – 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 I.S. Danilova.

Computer make-up and production of original cover

E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University, 200028, phone: +7 (4872) 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); Badtseva 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); Venetseva 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); 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); Kitayashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan); Kozlyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk); Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow); Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Mariyko Vladimir Alekseevich - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula); 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); 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); Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow); 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); Khrutinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Khrushch 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); 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); Zurnadzhyanich V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan); Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula); Midlenko V.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Ulyanovsk); Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); 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.А. Зорин, Ю.И. Медведева, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин, О.В. Евдокимова. Определение результативности деятельности у больных фокальной эпилепсией на основе данных электроэнцефалографии и вариабельности сердечного ритма	5	
Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.С. Белякова. Анализ уровня <i>n</i> -концевого предшественника натрийуретического пептида C – типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности	10	
А.Г. Азрумян, А.В. Фомина. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков (обзор литературы)	14	
Д.Ю. Харитонов, В.В. Дмитриев, И.В. Степанов, А.В. Подопригора, Н.С. Моисеева, А.С. Щербинин. Опыт восстановления анатомического положения суставной головки при многооскольчатых переломах ветви нижней челюсти	19	
Д.Ю. Харитонов, В.В. Дмитриев, И.В. Степанов, А.В. Подопригора, Н.С. Моисеева, М.А. Гаршина. Зависимость тяжести повреждений головного мозга от локализации переломов костей лица у пострадавших с сочетанными черепно-челюстно-лицевыми повреждениями	22	
О.Н. Красноруцкая, В.С. Леднева, Г.С. Голосная. Оценка эффективности патогенетического лечения детей, перенесших перинатальную гипоксию	26	
В.И. Даильнев., С.А. Прилепа, Т.В. Карапыш, Е.С. Туруллина. Феохромоцитома в реальной практике эндокринолога (случай из практики)	33	
М.Л. Чахнашвили, Д.В. Иванов. Влияние использования химических реагентов для уборки улиц на развитие аллергии у детей дошкольного возраста	38	
А.В. Мамошин. Миниинвазивные хирургические вмешательства в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита	42	
Я.П. Киртанасов, В.Г. Ившин. Обоснование применения гипохлорита натрия в качестве сколецидного препарата при лечении больных многокамерным гидатидным эхинококкозом печени. Экспериментальное исследование	53	
РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)		
Е.В. Бирюкова, Н.А. Василюк, В.В. Андрианов. Роль обратной аfferентации и мотивации в гемодинамических механизмах обеспечения когнитивной деятельности студентов	57	
М.О. Дудина, Е.В. Блинова, Д.А. Рошин, Д.С. Блинов, А.И. Максимкин. К вопросу о противоопухолевой и антиметастатической активности вещества ЛХТ-14-10	63	
Б.Л. Ихлов. О возможности лечения вирусных заболеваний КВЧ-терапией		67
М.В. Берлай, А.В. Копылов, С.М. Карпов. Патоморфологические изменения головного мозга при внезапной смерти детей первого года жизни		72
В.А. Владимирицев, Л.И. Филипович, Ю.В. Хохлова. Повышение квалификации врачей-косметологов по краткосрочной программе тематического усовершенствования «актуальные проблемы эстетической медицины: инъекционные методы коррекции косметических недостатков»		77
А.А. Хадарцев, Г.Т. Сухих, В.В. Платонов, В.А. Дунаев, Т.А. Яркова. Химический состав органического вещества сушеницы топяной (болотной) (<i>Gnafalium uliginosum L.</i> , семейство астровые – <i>Asteraceae</i>)		82
Т.И. Субботина, Д.В. Иванов, Б.Б. Бантыш, А.Ю. Крылов. Особенности формирования антибластомной резистентности у мышей опухолевой линии <i>BALK/C</i> при сочетанном воздействии стволовых клеток и электромагнитного излучения крайне высокой частоты		89
А.А. Хадарцев. Клеточные механизмы реконвалесценции при внебольничной пневмонии после воздействия низкоинтенсивного микроволнового излучения (литературный обзор)		95
Н.В. Шарапова, А.А. Петрова, Д.С. Карманова, С.И. Красиков. Влияние нетоксических доз бензола на липидный спектр крови в эксперименте		104
Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Т.В. Ракова. Распределение нимодипина в организме теплокровных животных		108
РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)		
О.В. Пензин, С.Л. Швырёв, Т.В. Зарубина. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии		112
Д.А. Кравчук, И.Б. Старченко. Математическая модель формирования оптоакустического сигнала для оценки уровня агрегации эритроцитов		119
М.А. Меркулова, М.М. Лапкин, Р.А. Зорин. Использование кластерного анализа для решения вопросов классификации испытуемых, воспроизводящих зрительные образы с различной результативностью		124
А.А. Хадарцев. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы)		129
В.Г. Зилов, В.Ф. Киричук, Н.А. Фудин. Экспериментальное обоснование иерархической организации хаоса в нервно-мышечной физиологии		133
РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ		
На 1-й странице обложки: Жуковский С.Ю. Ранняя весна (Беседка в парке), 1910.		

CONTENTS	Page			
SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)				
R.A. Zorin, Yu.I. Medvedeva, V.A. Zhadnov, M.M. Lapkin, O.V. Evdokimova. The activity performance determination in patients with focal epilepsy on the basis of electroencephalographic parameters and heart rate variability	5	V.A. Vladimirtsev, L.I. Filipovich, Yu.V. Chochlova. Training for the medical cosmetologists in the short-term program "actual problems of aesthetic medicine: injection techniques to correct the cosmetic defects"	77	
L.P. Voronina, E.A. Polunina, I.S. Belyakova. Analysis of the level of n-terminal pro-c-type natriuretic peptide and endotelin-1 in chronic cardiac disease	10	A.A. Khadartsev, G.T. Sukhikh, V.V. Platonov, V.A. Dunaev, T.A. Yarkova. Chemical composition of organic substances of marsh cudweed (<i>Gnafalium Uliginosum l.</i> , Asteraceae)	82	
A.G. Arzumanyan, A.V. Fomina. Study of prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among children and adolescents (literature review)	14	T.I. Subbotina, D.V. Ivanov, B.B. Bantysh, A.Yu. Krylov. Peculiarities of forming antiblastic resistance in the mice of the tumor line balk/c with combined impact of stem cells and electromagnetic radiation extreme high frequency	89	
D.Yu. Kharitonov, V.V. Dmitriyev, I.V. Stepanov, A.V. Podoprigora, N.S. Moiseeva, A.S. Zsherbinin. The experience of restoration of the anatomical position of the articular head in multiple segmented fractures of ramus of the lower jaw	19	A.A. Khadarcev. Cellular mechanisms of recovery in community-acquired pneumonia after effects of low intensity microwave radiation (literature review)	95	
D.Yu. Kharitonov, V.V. Dmitriyev, I.V. Stepanov, A.V. Podoprigora, N.S. Moiseeva, M.A. Garshina. The dependence of the severity of brain damage localization of facial fractures in patients with combined crano-maxillo-facial injuries	22	N.V. Sharapova, A.A. Petrova, D.S. Karmanova, S.I. Krasikov. The effect of non-toxic doses of benzene on blood lipid profile in the experiment	104	
O.N. Krasnorutskaya, V.S. Ledniova, G.S. Golosnaya. Evaluation of the effectiveness of pathogenetic treatment of children with perinatal hypoxia	26	L.L. Kvachakhlya, V.K. Shormanov, T.V. Rakova. Distribution of nimodipine in the organism of warm-blooded animals	108	
V.I. Dailnev., S.A. Prilepa, T.V. Karapyshev, E.S. Turulina. Pheochromocytomas in endocrinology practice	33	SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)		
M.L. Chakhnashvili, D.V. Ivanov. Effect of the use of chemical reagents for streets cleaning on the development of allergy in children of preschool age	38	O.V. Penzin, S.L. Shvyrev, T.V. Zarubina. Results of implementation in the clinical practice the prognostic model for assessing the risk development of mielotoxic complications of chemotherapy	112	
A.V. Mamoshin. Diagnosis and treatment of acute destructive pancreatitis: mini-invasive surgical interventions	42	D.A. Kravchuk, I.B. Starchenko. Mathematical model of the formation of optoacoustic signal for evaluating the level of erythrocyte aggregation	119	
Y.P. Kirtanasov, V.G. Ivshin. Substantiation for the use of sodium hypochlorite as a scolicide drug in the treatment of patients with multichamber hydatid echinococcosis of the liver. experimental study	53	M.A. Merkulova, M.M. Lapkin, R.A. Zorin. The use of cluster analysis for the solution of the questions on classification of subjects, to play dvds.-dasha visualizations with different performance	124	
SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)			A.A. Khadartsev. About emergence in living systems and the ideas of wheeler (review of scientific literature)	129
E.V. Biryukova, N.A. Vasilyuk, V.V. Andrianov. Role of back afferentation and motivation in hemodynamic mechanisms of student's cognitive activity	57	V.G. Zilov, V.F. Kirichuk, N.A. Fudin. Experimental justification of the chaos hierarchical organization in nervous-muscular physiology	133	
M.O. Dudina, E.V. Blinova, D.A. Roshchin, D.S. Blinov, A.I. Maksimkin. On anti-tumor and anti-metastatic effects of LHT-14-10	63	SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES		
B.L. Ikhlov. Treatment of bacterial diseases by means of resonant microwave therapy	67	On the 1nd page of the cover: Zhukovsky S.Yu. Early spring (Gazebo in the Park), 1910.		
M.V. Berlay, A.V. Kopylov, S.M. Karpov. Pathomorphological changes brain in sudden infant death syndrome	72			

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 616.853

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16206

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Р.А. ЗОРИН, Ю.И. МЕДВЕДЕВА, В.А. ЖАДНОВ, М.М. ЛАПКИН, О.В. ЕВДОКИМОВА

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

Аннотация. Исследование посвящено изучению механизмов целенаправленной деятельности у больных фокальной эпилепсией на основе анализа показателей электроэнцефалографии, вариабельности сердечного ритма и технологии искусственных нейронных сетей. В исследование включено 75 практически здоровых лиц (контрольная группа) и 153 больных с фокальной эпилепсией сопоставимых по полу и возрасту. У пациентов с эпилепсией оценены ретроспективно (в течение 1 года) и проспективно (4 месяца) тип и частота приступов, форма заболевания, когнитивные и эмоциональные нарушения. Целенаправленной деятельность моделировалась при помощи теста Шульте. До выполнения теста у пациентов регистрировалась 19-канальная электроэнцефалограмма со спектральным анализом и анализом кросскорреляционной функции, а также исследовалась вариабельность сердечного ритма. Разделение пациентов на подгруппы основывалось на результатах кластерного анализа, сравнительный анализ проводился при помощи критерия Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Создавались, обучались и тестировались искусственные нейронные сети для решения задачи классификации пациентов с эпилепсией на группы на основе физиологических показателей. Методом кластерного анализа группа больных эпилепсией разделена на результативную и низко результативную группу. Низко результативная группа пациентов с эпилепсией характеризовалась большим уровнем эмоциональных нарушений, когнитивных нарушений. В данной группе преобладали пациенты с симптоматической (структурной) эпилепсией. В целом группа больных эпилепсией характеризовалась увеличением мощности тета-колебаний, увеличение внутриполушарной кросскорреляции, а также снижением вариабельности R-R интервалов и мощности спектральных составляющих вариабельности сердечного ритма. Создана искусственная нейронная сеть, с удовлетворительной эффективностью решающая задачу классификации испытуемых в группах на основе физиологических показателей. Наибольшее значение в прогнозировании результативности деятельности у больных эпилепсией имели показатели вегетативного обеспечения деятельности. Феномены избыточной активации симпатических механизмов вегетативной регуляции, увеличение кросскорреляции электроэнцефалографического сигнала при низкой результативности деятельности в соответствующей группе больных эпилепсией указывают на избыточную мобилизацию регуляторных физиологических ресурсов.

Ключевые слова: эффективность деятельности, фокальная эпилепсия, электроэнцефалография, вариабельность сердечного ритма, искусственные нейронные сети.

Актуальность. В системной физиологии результативность деятельности рассматривается как интегральный показатель адаптивности биологической системы [4,12,14]. Оценка физиологических механизмов результативности деятельности предполагает параметрирование активирующих и деактивирующих стволовых влияний, оценённых по характеристикам электроэнцефалографии, а также анализ механизмов вегетативного обеспечения деятельности [4,8].

Установлено вовлечение данных механизмов как в патогенез, так и системные адаптивные перестройки в ответ на возникновение эпилептического очага у пациентов с эпилепсией [5,9], что определяет их значение в оценке приспособительных возможностей больных, в том числе социальной адаптации. Вместе с тем, основой для практического применения моделей, описывающих взаимоотношения между результативностью деятельности и лежащими в основе неё физиологическими механизмами, явля-

ется ограничение числа параметров, входящих в модель, так как их избыточное количество значительно увеличивает временные затраты на реализацию решения задачи прогнозирования [7].

Цель исследования – прогнозирование результативности моделируемой деятельности у больных эпилепсией на основе показателей электроэнцефалографии и вариабельности сердечного ритма с применением технологии искусственных нейронных сетей.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 75 практически здоровых лиц (42 мужчины и 32 женщины) и 153 пациента с фокальной эпилепсией (79 мужчин и 74 женщины). Средний возраст практических здоровых лиц составил 33 года, стандартная ошибка средней 0,5; средний возраст больных эпилепсией 35 года, стандартная ошибка средней 1,1 лет. Проводилось одномоментное исследование физиологических показателей с ретроспективной (в течение 1 года) и проспективной (в течение 4 месяцев) оценкой динамики заболевания.

В группу практически здоровых лиц включались лица в возрасте старше 18 лет, подписавшие договор информированного согласия, способные после предварительной инструкции выполнять тестовые задания исследования. К критериям исключения относились беременность, наличие заболеваний или травм нервной системы, эпилептических приступов в анамнезе, приём нейротропных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование; заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации. В группу больных эпилепсией включались пациенты с фокальной эпилепсией, имеющие как минимум 1 приступ в течение 1 года, предшествующего обследованию, подписавшие договор информированного согласия, способные после предварительного инструктирования выполнить протокол обследования; критериями исключения являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (2014 г.).

Для больных эпилепсией оценивался тип приступов и их частота, форма заболевания [1], а также балльная оценка уровня эмоциональных и когнитивных нарушений [6].

Для моделирования целенаправленной деятельности испытуемым было предложено выполнить тест Шульте, используемый для оценки умственной работоспособности: необходимо было осуществить максимально быстрый выбор чисел в порядке возрастания на экране монитора [11]. Показатели среднего интервала выбора числа, среднего числа ошибок, среднего интервала выбора до ошибки и после ошибки являлись основой для характеристики результативности деятельности.

Регистрация электроэнцефалограмм осуществлялась при помощи 19-канального электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-3» (ООО «Нейрософт», Россия). Оценивались показатели спектрального анализа ЭЭГ в основных частотных диапазонах с вычислением мощности и средней частоты; характеристики кросскорреляционной функции ЭЭГ (межполушарная и внутриполушарная кросскорреляция, частота кросскорреляционной функции) [15].

В качестве показателей вегетативного обеспечения деятельности использовались характеристики *вариабельности сердечного ритма* (ВСР). Запись электрокардиограмм осуществлялась в I стандартном отведении при положении испытуемых сидя в течение 5 минут при помощи прибора «Варикард 2.1» (фирма «Рамена», Россия) и программы «ИСКИМ 6.0» с последующим распознаванием зубцов R-R, статистическим анализом ВСР (определение частоты сердечных сокращений, *среднего квадратичного отклонения* (СКО), мс; RMSSD, мс; индекса напряжения (ИН) регуляторных систем (*стресс-индекс* – SI у.е.) и спектральным анализом динамического ряда кардиоинтервалов (определение мощности спектра ВСР в диапазоне дыхательных волн (HF), мс²; *низкочастотном диапазоне* (LF), мс², очень *низкочастотном диапазоне* (VLF) мс², *общей мощности* (TP), мс²) [16].

Регистрация ЭЭГ и ВСР осуществлялась перед выполнением теста Шульте.

Разделение пациентов с эпилепсией на подгруппы с различной результативностью деятельности осуществлено при помощи кластерного анализа: число кластеров выделено на основе метода иерархических деревьев, идентификация элементов кластеров осуществлена методом *k*-средних.

Для описания показателей в группах использовались *медиана* (Me), *нижний quartиль* (LQ) и *верхний quartиль* (UQ); данные представлены в формате Me; LQ; UQ.

Непараметрический тест Краскелла-Уоллиса выполнен для сравнения показателей в группах здоровых и больных эпилепсией (3 группы); при попарных сравнениях групп применялся тест Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнений при уровне ошибки $p < 0,05$. При определении различий пациентов в группах применялись таблицы со-пряженности 2×2, статистический критерий хи-квадрат при $p < 0,05$.

Для решения задачи классификации испытуемых на группы с различной результативностью деятельности на основе физиологических показателей была применена технология *искусственных нейронных сетей* (ИНС). Из набора обученных ИНС отобрана сеть с оптимальными показателями производительности обучения, тестирования и контроля. Качество модели оценивалось при помощи ROC-кривых (площадь под кривой) и на основе верных решений задачи классификации. Дополнительно проводилась оценка чувствительности ИНС по влиянию отдельных показателей, проводилось ранжирование показателей по их вкладу в решение задачи классификации (меньшее значение ранга соответствовало большему влиянию на результат прогнозирования) [2].

Результаты и их обсуждение. Методом кластерного анализа группа больных эпилепсией была разделена на 2 подгруппы: результативную («Эпилепсия 1» – 90 человек) и низко результативную («Эпилепсия 2» – 63 человека).

Наименьшая результативность деятельности выявлена в группе 2 больных эпилепсией. Группа 1 больных эпилепсией, несмотря на больший интервал выбора числа, характеризуется сходным с контрольной группой темпом принятия решения после ошибочного ответа, а также числом ошибок.

При балльной оценке уровня эмоциональных, когнитивных нарушений выявлен больший уровень данных показателей в группе 2 больных эпилепсией: для эмоциональных нарушений $U=1578$; $p=0,001$; для когнитивных нарушений $U=1719$; $p=0,001$. Высоко значимо различие форм эпилепсии в группах: в результативной группе 48% пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией и 52% с криптогенной (с неустановленной причиной) эпилепсией; в низко результативной соответствующие группы пациентов составляют 75 и 25% (хи-квадрат 10,4; $p=0,0013$).

Спектральный анализ ЭЭГ позволяет выявить большую мощность тета-колебаний, снижение частоты альфа-колебаний у больных эпилепсией; при

в этом частота альфа-колебаний имеет наименьшие значения в группе 2 больных эпилепсией (табл. 2).

Таблица 1

Показатели теста Шульте в группах исследуемых

Показатели	Контрольная	Эпилепсия	Эпилепсия 2	<i>H</i>	<i>p</i>
	группа	1	2		
	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
Средний интервал выбора, с	1,1;1,0;1,4	1,4;1,2;1,8*	2,3;2,0;3,5*, **	105	0,0001
Интервал после ошибки, с	0,5;0,0;1,2	0,4;0,0;0,9	2,3;1,0;2,5*, **	48	0,0001
Интрвал до ошибки, с	0,3;0,0;0,6	0,1;0,0;0,3*	0,5;0,3;1,2*, **	44	0,0001
Среднее число ошибок	0,4;0,2;1,0	0,3;0,0;0,8	1,5;0,8;4,0*, **	39	0,0001

Примечание: * – достоверные различия между группой здоровых и больных эпилепсией, ** – достоверные различия между группой 1 и 2 больных эпилепсией

Таблица 2

Показатели спектрального анализа ЭЭГ в группах исследуемых

Показатели	Контрольная	Эпилепсия 1	Эпилепсия 2	<i>H</i>	<i>p</i>
	группа	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
М тета F3	32;24;42	49;26;72*	47;54;98*	19	0,001
М тета F4	33;26;46	51;26;85*	51;33;95*	16	0,001
М альфа О1	132;48;245	121;62;266	98;36;190	2	0,403
М альфа О2	141;55;257	121;60;246	97;49;153	3	0,221
Ч альфа О1	10,3;10,1;10,9	10,0;9,4;10,5*	9,7;9,3;10,0*, **	40	0,001
Ч альфа О2	10,4;10,2;10,9	10,0;9,5;10,4*	9,7;9,4;10,1*, **	39	0,001

Примечание: М – мощность ЭЭГ, Ч – частота, тета - тета-колебания ЭЭГ, альфа – альфа-колебания ЭЭГ; * – достоверные различия между группой здоровых и больных эпилепсией, ** – достоверные различия между группой 1 и 2 больных эпилепсией

При анализе кросскорреляционной функции ЭЭГ выявлено увеличение показателей внутриполушарной кросскорреляции у больных эпилепсией по сравнению с контрольной группой, при этом показатели внутриполушарной корреляции в лобно-централизованных отведениях достоверно выше в группе 1 больных эпилепсией, а в височных – в группе 2 больных эпилепсией (табл. 3).

Таблица 3

Показатели кросскорреляции ЭЭГ в группах исследуемых

Отведения	Контрольная	Эпилепсия 1	Эпилепсия 2	<i>H</i>	<i>p</i>
	группа	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
F4C4	0,83;0,76;0,87	0,85;0,80;0,91*	0,82;0,78;0,88**	6,7	0,035
T3T5	0,78;0,71;0,84	0,82;0,73;0,88*	0,85;0,79;0,90*, **	15,5	0,001
T4T6	0,78;0,70;0,85	0,82;0,76;0,89*	0,82;0,76;0,89*	7,2	0,027

Примечание: М – мощность ЭЭГ, Ч – частота, тета - тета-колебания ЭЭГ, альфа – альфа-колебания ЭЭГ; * – достоверные различия между группой здоровых и больных эпилепсией, ** – достоверные различия между группой 1 и 2 больных эпилепсией

Показатели ВСР демонстрируют снижение вариабельности R-R интервалов и снижение мощности основных спектральных составляющих в группе 2 больных эпилепсией (табл. 4).

Для решения задачи прогнозирования создана ИНС – многослойный персепtron с 34 входными нейронами, 13 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными. Производительность обучения составила 65%, контрольная производительность 66%, тестовая 67%. В таблице приведены усреднённые показатели решения задачи классификации испытуемых в группах.

Таблица 4

Показатели ВСР в группах с различной результативностью

Показатель	Контрольная	Эпилепсия 1	Эпилепсия 2	<i>H</i>	<i>p</i>
	группа	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>	<i>Me; LQ; UQ</i>		
СКО ВСР	44;33;63	30;22;43*	27;20;55*	37,3	0,001
ИН ВСР	132;73;272	323;135;633*	379;264;638*	29,9	0,001
HF ВСР	654;188;1344	265;99;527*	174;69;326*, **	25,7	0,001
LF ВСР	588;332;1018	315;111;546*	193;95;344*, **	40,3	0,001
VLF ВСР	234;107;519	139;75;245*	115;61;194*	18,3	0,001

Примечание: * – достоверные различия между группой здоровых и больных эпилепсией, ** – достоверные различия между группой 1 и 2 больных эпилепсией

Таблица 5

Решение задачи классификации больных эпилепсией на группы при помощи ИНС

Показатель	Эпилепсия 1	Эпилепсия 2
Верное решение	74%	63%
Неверное решение	26%	37%

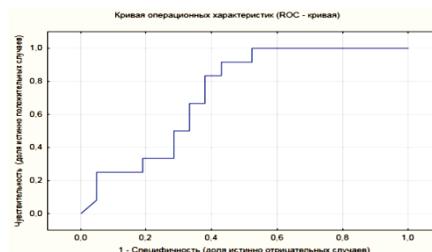


Рис. ROC кривая для построенной кривой

На рис. 1 представлена ROC кривая для построенной ИНС; площадь под кривой составила 0,728, что отражает удовлетворительное качество модели.

При усреднении рангов показателей наибольшее значение имели характеристики вегетативного обеспечения деятельности (усредненный ранг 13), промежуточное значение занимали показатели спектрального анализа ЭЭГ (16), наименьшее значение имели показатели кросскорреляционной функции.

Установленное преобладание в группе с низкой результативностью деятельности пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией отражает роль дисфункции лобных и височных долей в системной организации селективного внимания [3]. При этом нарастание мощности медленно-волновой составляющей ЭЭГ и замедление основного ритма в

низко результативной группе больных характеризуется снижение активации корковых зон, а увеличение показателей кросскорреляции с одной стороны указывает на патологическую синхронизацию ЭЭГ у больных эпилепсией, а с другой на увеличение напряженности взаимодействия функциональных зон коры [17]. При этом показатели ВСР демонстрируют усиление симпатических влияний (по показателям СКО и ВСР) и информационно-регуляторную недостаточность в вегетативном обеспечении целенаправленной деятельности [10]. Ранжирование физиологических показателей, используемых ИНС для прогнозирования результативности деятельности, продемонстрировало большую роль симпатических механизмов вегетативного обеспечения деятельности сердца в группе больных эпилепсией в определении результативности деятельности.

Ранее мы обращали внимание на то, что у больных эпилепсией происходит включение менее специфичных механизмов деятельности, что увеличивает её физиологическую стоимость и приводит к снижению её эффективности [6]. Вместе с тем обращает на себя внимание результативная группа больных эпилепсией: активация механизмов вегетативного обеспечения деятельности в ней сопровождается дос-

таточно высокой результативностью деятельности. Таким образом, вопрос о влиянии перманентной пейсмейкерной активности эпилептического очага на избыточную мобилизацию регуляторных физиологических ресурсов остаётся открытым [13].

Выводы:

1. Низкая результативность деятельности у больных с фокальной эпилепсией ассоциирована с преобладанием симптоматических (структурных) форм заболевания.

2. Больные фокальной эпилепсией с низкой результативностью деятельности характеризуются увеличением мощности синхронизирующих стволовых влияний, увеличением кросскорреляционной функции электроэнцефалографии и повышением регуляторных влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы на ритм сердечных сокращений.

3. Технология искусственных нейронных сетей позволяет прогнозировать результативность деятельности у больных фокальной эпилепсией на основе физиологических показателей, при этом наибольшее прогностическое значение имеют показатели вегетативной регуляции деятельности сердца.

THE ACTIVITY PERFORMANCE DETERMINATION IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY ON THE BASIS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC PARAMETERS AND HEART RATE VARIABILITY

R.A. ZORIN, YU.I. MEDVEDEVA, V.A. ZHADNOV, M.M. LAPKIN, O.V. EVDOKIMOVA

Ryazan state medical University. Akad. I. P. Pavlov of Reshma Ministry of health of Russia, St. high-voltage, d. 9, office. 317, Ryazan, Ryazan region, 390026, Russia, e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the analysis of electroencephalographic characteristics, heart rate variability parameters, artificial neural network technology and their role in goal directed activity in healthy people and patients with epilepsy. 75 healthy people and 153 patients with focal epilepsy matched on gender and age were included in study. We estimated retrospectively (during 1 year) and prospectively (during 4 months) seizures frequency and type, form of disease, emotional and cognitive disorders in group of patients with epilepsy. Shulte test was performed for goal directed activity's modeling. We recorded 19-channel electroencephalograms with spectral and cross correlation analysis and electrocardiograms for heart rate variability before the Shulte test. The patients were subdivided into subgroups using cluster analysis; Kraskal-Wallis and Mann-Whitney criteria were used for analysis of differences between parameters in subgroups. We create, train and test artificial neural networks for the classification of the patients in subgroups with different activity performance on the basis of physiological parameters. The patients with epilepsy were subdivided in «high performance» and «low performance» subgroups. The patients with low activity performance had higher level of emotional and cognitive disorders; the prevalence of symptomatic (structural) epilepsy was determined in this group. The patients with epilepsy are characterized with increase of theta-activity, inter- and intra hemispheric crosscorrelation in EEG and decrease of heart rate variability. The artificial neural network with satisfactory predictive properties was trained and tested. The parameters of autonomic regulation and maintenance play the higher role in prediction of activity's performance in patients with epilepsy. We suggested that high sympathetic influences in autonomic regulation, increase of EEG crosscorrelation and low activity performance in patients with epilepsy reflect the higher mobilization of regulatory resource allocation in this group.

Key words: activity efficiency, focal epilepsy, electroencephalography, heart rate variability, artificial neural networks.

Литература / References

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9, № 1. С. 6–25 / Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. Klassifikaciya ehpilepsii mezhdunarodnoj protivoehpilepticheskoy ligi: peresmotr i obnovlenie 2017 goda [Classification of epilepsy the international League against epilepsy: a revised and updated 2017]. EHpilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2017;9(1):6-25. Russian.
2. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-

биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал, 2004. 208 с. / Boev VM, Borshchuk EL, Ekimov AK, Begun DN. Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0 [Guidelines for the solution of biomedical problems using the program Statistica 10.0]. Orenburg: YUzhnyj Ural; 2004. Russian.

3. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Нарушения когнитивных функций у больных эпилепсией, возможности профилактики и коррекций: современное состояние проблемы // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 20. С. 46–51 / Voronkova KV, Petruhin AS. Narusheniya kognitivnyh funkciy u

bol'nyh ehpilepsiej, vozmozhnosti profilaktiki i korrekciy: sovremennoe sostoyanie problemy [Cognitive function disorders in epilepsy patients, prevention and correction possibilities: current state of the problem]. EHf-fektivnaya farmakoterapiya. 2011;20:46–51. Russian.

4. Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Карапыгин Н.А., Дудник Е.Н. Взаимосвязь параметров тета- и бета-активности ЭЭГ и вариабельности сердечного ритма при интеллектуальной деятельности человека // Физиология человека. 2017. Т.43, № 2. С. 91–105 / Dzhebrailova TD, Korobejnikova II, Karatygin NA, Dudnik EN. Vzaimosvyaz' parametrov teta- i beta-aktivnosti EHEHg i variabel'nosti serdechnogo ritma pri intellektual'noj deyatel'nosti cheloveka [The relationship between the parameters of theta and beta EEG activity and heart rate variability in human intellectual activity]. Fiziologiya cheloveka. 2017;43(2):91-105. Russian.

5. Дуберштейн С., Моше С. «Генерализованные» эпилепсии: патофизиология идиопатических и недоброкачественных форм. Современная эпилептология: проблемы и решения / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2015. С. 193–198 / Dubershtejn S, Moshe S. «Generalizovannye» ehpilepsii: patofiziologiya idiopaticeskikh i nedobrokachestvennyh form. Sovremennaya ehpileptologiya: problemy i resheniya / pod red. E.I. Guseva, A.B. Gekht [«Generalized» epilepsy: pathophysiology of idiopathic and substandard forms. Modern epileptology: problems and solutions. Ed. E. I. Gusev, A. B. Gekht.]. Moscow: OOO «Buki-Vedi»; 2015. Russian.

6. Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М. Моторно-вегетативные механизмы целенаправленной деятельности больных эпилепсией и клинические проявления заболевания // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 1. С. 76–85 / Zorin RA, ZHadnov VA, Lapkin MM. Motorno-vegetativnye mekhanizmy celenapravlennoj deyatel'nosti bol'nyh ehpi-lepsiej i klinicheskie proyavleniya zabolevaniya [Motor-vegetative mechanisms of purposeful activity of patients with epilepsy and clinical manifestations of the disease]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2017;25(1):76-85. Russian.

7. Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М. Электрофизиологические корреляты системной организации физиологических функций у лиц с различной результативностью целенаправленной деятельности // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 44–49. DOI: 10.12737/20423 / Zorin RA, ZHadnov VA, Lapkin MM. EHlektrofiziologicheskie korrelaty sistemnoj organizacii fiziologicheskikh funkciy u lic s razlichnoj rezul'tativnostyu celenapravlennoj deyatel'nosti [Electrophysiological correlates of the system organization of the physiological functions in people with different effectiveness of purposeful activit]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2016;23(2):44-9. DOI: 10.12737/20423. Russian.

8. Казимирова Е.А., Гришкина М.Н., Лебедева Н.Н. Психофизиологические особенности больных депрессивным и тревожно-депрессивным расстройствами // Журнал высшей нервной деятельности. 2017. Т. 67, № 3. С. 288–298 / Kazimirova EA, Grishkina MN, Lebedeva NN. Psihofiziologicheskie osobennosti bol'nyh depressivnym i tre-vozhno-depressivnym rastrojstvami [Psychophysiological features of patients with depressive and anxiety-depressive disorders]. Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti. 2017;67(3):288-98. Russian.

Библиографическая ссылка:

Зорин Р.А., Медведева Ю.И., Жаднов В.А., Лапкин М.М., Евдокимова О.В. Определение результативности деятельности у больных фокальной эпилепсией на основе данных электроэнцефалографии и вариабельности сердечного ритма // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 5–9. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16206.

Bibliographic reference:

Zorin RA, Medvedeva YUI, Zhadnov VA, Lapkin MM, Evdokimova OV. Opredelenie rezul'tativnosti deyatel'nosti u bol'nykh fo-kal'noy epilepsiey na osnove dannykh elektroenzefalografii i variabel'nosti serdechnogo ritma [The activity performance determination in patients with focal epilepsy on the basis of electroencephalographic parameters and heart rate variability]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 5-9. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16206. Russian.

9. Карлов В.А. Эпилепсия как комплексная многогранная проблема. Конференция с международным участием «Современная эпилептология» / под общ. ред. Е.И.Гусева, А.Б. Гехт: материалы. Санкт-Петербург, 23–25 мая 2011. М.: АПКИПРО, 2011. С. 219– 231 / Karlov VA. EHpilepsiya kak kompleksnaya mnogolikaya problema. Konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennaya ehpileptologiya». Pod obshch. red. E.I.Guseva, A.B. Gekht: materialy [Epilepsy as a complex multifaceted problem. Conference with international participation "Modern epileptology". Under the General editorship of E. I. Gusev, A. B. Hecht: materials]. Sankt-Peterburg, 23-25 maya 2011. Moscow: APKIPPRO; 2011. Russian.

10. Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. Особенности вегетативной регуляции у пациентов с обмороками, проживающих в условиях промышленного города // Медицина в Кузбассе. 2017. № 3. С. 32–37 / Martynov ID, Flejshman AN. Osobennosti vegetativnoj reguljacyi u pacientov s obmorokami, prozhivayushchih v usloviyah promyshlennogo goroda [Features of vegetative regulation in patients with fainting, living in an industrial city]. Medicina v Kuzbasse. 2017;3:32-7. Russian.

11. Репина Н.В., Воронцов Д.В., Юматова И.И. Основы клинической психологии. М.: Пресса, 2003. 214 с. / Repina NV, Voroncov DV, YUmatova II. Osnovy klinicheskoy psichologii [Fundamentals of clinical psychology]. Moscow: Pressa; 2003. Russian.

12. Уланова Н.Н. Проблема исследования моделей здоровьесберегающего поведения в рамках психологии здоровья // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. № 3. С. 45–47 / Ulanova NN. Problema issledovaniya modelej zdorov'yesberegayushchego povedeniya v ramkah psihologii zdorov'ya [The problem of studying models of health-saving behavior in the framework of health psychology]. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2016;3:45-7. Russian.

13. Alteration of interictal brain activity in patients with temporal lobe epilepsy in the left dominant hemisphere: a resting-state MEG study / Zhu H. [et al.] // Biomed Res Int. 2014. 171487. Doi: 10.1155/2014/171487 / Zhu H, et al. Alteration of interictal brain activity in patients with temporal lobe epilepsy in the left dominant hemisphere: a resting-state MEG study. Biomed Res Int. 2014. 171487. DOI: 10.1155/2014/171487.

14. Ansari T.L., Derakshan N. The neural correlates of cognitive effort in anxiety: effects on processing efficiency // Biological Psychology. 2011. Vol. 86, № 3. P. 337–348 / Ansari TL, Derakshan N. The neural correlates of cognitive effort in anxiety: effects on processing efficiency. Biological Psychology. 2011;86(3):337-48.

15. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields / eds.: E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva. London: Lippincott Williams&Wilkins, 2005. 1309 p. / Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Eds.: E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva. London: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.

16. Ernst G. Heart rate variability. London: Springer-Verlag, 2014. 336 p. / Ernst G. Heart rate variability. London: Springer-Verlag; 2014.

17. Wisniewski MG., Thompson E.R., Lyer N. Theta- and alpha-power enhancements in the electroencephalogram as an auditory delayed match-to-sample task // Pshychophysiology. 2017. Vol. 54, № 12. P. 1916–1928 / Wisniewski MG, Thompson ER, Lyer N. Theta- and alpha-power enhancements in the electroencephalogram as an auditory delayed match-to-sample task. Pshychophysiology. 2017;54(12):1916-28.

АНАЛИЗ УРОВНЯ N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С – ТИПА И ЭНДОТЕЛИНА-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.П. ВОРОНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА, И.С. БЕЛЯКОВА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, 414000, Россия,
e-mail: agma@astranet.ru

Аннотация. В данной статье представлены результаты анализа уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (*NT-proCNP*) и эндотелина-1 (*ET-1*) у 280 больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и с низкой фракцией выброса левого желудочка. Все больные хронической сердечной недостаточностью были разделены в зависимости от функционального класса (с I по IV). В качестве группы контроля было обследовано 60 соматически здоровых лиц. Уровень *NT-proCNP* и *ET-1* определялся в сыворотки крови методом иммуноферментного анализа. По результатам анализа было выявлено, что уровень *NT-proCNP* и *ET-1* у больных хронической сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса был статистически значимо выше, чем у группы контроля. Наблюдалось увеличение уровня *NT-proCNP* и *ET-1* с увеличением функционального класса у всех обследуемых больных хронической сердечной недостаточностью. У больных с низкой фракцией выброса уровень *NT-proCNP* и *ET-1* был выше, чем у больных с сохраненной фракцией выброса. По результатам корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между функциональным классом и уровнем *NT-proCNP* и *ET-1*. Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса и прогрессировании ее выраженности с увеличением функционального класса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает особое место среди наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, так как имеет крайне неблагоприятное течение и прогноз, а также оказывает значительное влияние на качество жизни больных. По результатам крупных эпидемиологических исследований в РФ за последние 16 лет доля пациентов с ХСН I по IV функциональный класс (ФК) выросла с 4,9 до 8,8% [7]. По данным европейского общества кардиологов ХСН выявляется в среднем у 2% населения развитых стран, достигая 10% и более среди лиц старше 70 лет [6]. В связи с чем, улучшение ранней диагностики и изучение механизмов развития и прогрессирования ХСН являются ведущими задачами современной медицины.

По мнению ряда авторов, одним из таких механизмов является эндотелиальная дисфункция (ЭД). При этом изучение ЭД привлекает внимание исследователей как основа патогенеза не только самой ХСН, но и сердечно-сосудистых заболеваний, исходом которых является [3,8,12]. Причины развития ЭД при ХСН многообразны: снижение синтеза оксида азота, обусловленное увеличением уровнем провоспалительных цитокинов, гемодинамическая перегрузка, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс и др. [1,4,14].

В настоящее время простым информативным методом диагностики ЭД у больных ХСН является определение сывороточных биомаркеров. Наиболее изученным маркером ЭД является эндотелин-1 (*Endothelin-1(ET-1)*) – пептид эндотелиального происхождения, обладающий мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами [5,9]. Менее изученным в настоящее время является натрийурети-

ческий пептид C-типа (*Natriuretic Peptide type C – CNP*) [2]. При анализе сывороточного уровня CNP определяют уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (*NT-proCNP*), так как N-концевой фрагмент более стабилен и присутствует в кровотоке в больших количествах, чем активный гормон. Данные о роли CNP в патогенезе ХСН в настоящее время находятся на стадии накопления. Его считают «компенсаторным» вазодилататором и предполагают, что увеличение уровня CNP происходит при недостаточной выработке оксида азота. Ряд авторов предполагают, что высвобождение данного пептида является цитопротективным механизмом, влияющим не только на клетки эндотелия, но и миокарда [10,11].

Цель исследования – проанализировать уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа и эндотелин-1 у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка и функционального класса ХСН.

Материалы и методы исследования. Обследовано 280 больных ХСН, которые были разделены на группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка и функционального класса (по классификации – Нью-Йоркской ассоциации кардиологов NYHA).

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагноз ХСН выставлялся на основании клинических рекомендаций 2017 года. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС) и тест 6-минутный ходьбы [7].

Группу контроля составили 60 соматически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с об-

следуемыми больными.

Таблица 1

Характеристика больных ХСН

Показатель	С сохраненной фракцией выброса (50% и >), (СНсФВ), n=148	С низкой фракцией выброса (< 40%), (СНнФВ), n=132
Пол: мужчины, n (%) женщины, n (%)	50 (33,8) 98 (66,2)	64 (48,5) 68. (51,5)
Возраст, лет	53 (49; 60)	56 (55; 60)
Длительность основного заболевания, лет	24 (15; 31)	26 (14; 32)
Длительность симптомов ХСН, лет	6 (2; 12)	8 (3; 18)
Тест 6 минутной ходьбы, м	399 [137;541]	259 [78;459]
Баллы по ШОКС	7 (2;17)	8 (4;16)
I функциональный класс	25чел. (16,9%)	17 чел. (12,9%)
II функциональный класс	53 чел. (35,8%)	42 чел. (31,8%)
III функциональный класс	58 чел. (39,2%)	54 чел. (40,9%)
IV функциональный класс	12 чел. (8,1%)	19 чел. (14,4%)
Критериями включения	наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения 2-3 функциональный класс, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, фибрillation предсердий, артериальная гипертония 2-3 степени.	
Критерии исключения	перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, острые и злокачественные заболевания, индекс массы тела >30 кг/м ²	

Примечание: различия между показателями в группах больных, как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса, для чистоты анализа сывороточных маркеров были статистически незначимы

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Все обследуемые подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение уровня ET-1 и NT – proCNP проводилось в образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем («Biomedica», Германия и «Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG», Австрия).

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc. В исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (медиана) и процентиляй [5%; 95%]. Для корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,001$.

Результаты и их обсуждение. В группе СН с ФВ уровень NT – proCNP и ET-1 был статистически

значимо выше у больных I, II, III и IV функционального класса, чем в группе контроля (табл. 2).

Таблица 2

Уровень NT – proCNP и ET-1 у больных с сохраненной фракцией выброса

Группа	NT – proCNP, пмоль/л	ET-1, пг/мл
Контроль	6,5 [5,32; 8,5]	3,25 [2,9; 3,9]
I функциональный класс	7,85 [7,52; 10,1] $p_1=0,041$	4,1 [3,9; 13,2] $p_1=0,045$
II функциональный класс	9,24 [8,1; 15,34] p_1^*, p_2^*	6,7 [3,9; 13,2] p_1^*, p_2^*
III функциональный класс	13,1 [8,5; 17,8] p_1^*, p_2^*, p_3^*	10,5 [5,4; 15,3] p_1^*, p_2^*, p_3^*
IV функциональный класс	17,6 [11,5; 19,6] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*$ $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,021$	14,1 [11,3; 16,5] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*$

Примечание: * – $p<0,001$, p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля, p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных ФК I, p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ФК II, p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных ФК III

Также было выявлено статистически значимое увеличение уровня NT – proCNP и ET-1 с увеличением функционального класса ХСН. Уровень NT – proCNP у больных IV функционального класса был в 2,2 раза, а уровень ET-1 в 4,3 раза превышал значение группы контроля.

В группе СНнФВ в изменении уровня изучаемых биомаркеров наблюдалась похожая тенденция с группой больных СНсФВ: уровень NT – proCNP и ET-1 был статистически значимо выше у больных I, II, III и IV функционального класса, чем в группе контроля (табл. 3).

Таблица 3

Уровень NT – proCNP и ET-1 у больных с низкой фракцией выброса

Группа	NT – proCNP, пмоль/л	ET-1, пг/мл
Контроль	6,5 [5,32; 8,5]	3,25 [2,9; 3,9]
I функциональный класс	8,24 [7,71; 10,3] $p_1^*, p_5=0,061$	5, 01 [5,2; 7,1] $p_1^*, p_5=0,245$
II функциональный класс	10,35 [8,71; 11,3] $p_1^*, p_2=0,046,$ $p_5=0,092$	7, 13 [6,3; 10,1] $p_1^*, p_2=0,011,$ $p_5=0,071$
III функциональный класс	17,51 [8,2; 41,15] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5^*$	14,3 [5,7; 20,8] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5^*$
IV функциональный класс	27,14 [12,3; 45,5] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*, p_5^*$	17,1 [8,8; 22,4] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*, p_5^*$

Примечание: * – $p<0,001$, p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля, p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных ФК I, p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ФК II, p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных ФК III, p_5 – уровень статистической значимости различий с группой больных СНсФВ

Наблюдалось статистически значимое увеличение уровня NT – proCNP и ET-1 с увеличением функционального класса ХСН. При этом уровень NT – proCNP у больных IV функционального класса был

выше в 4,2 раза, а уровень *ET-1* в 5,3 раза превышал значение группы контроля.

При анализе уровня *NT – proCNP* и *ET-1* у больных СНсФВ и СНнФВ было установлено, что в группе больных СНнФВ III и IV функционального класса уровень изучаемых биомаркеров был статистически значимо выше, чем в группе больных СНсФВ. У больных I и II функционального класса уровень *NT – proCNP* и *ET-1* был выше в группе больных СНнФВ, чем в группе больных СНсФВ, но не достигал статистически значимых различий.

По результатам корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между функциональным классом и уровнем *NT – proCNP* в группе больных СНсФВ $r=0,59$, $p=0,011$ и $r=0,45$, $p<0,001$ в группе больных СНнФВ, а также между функциональным классом и уровнем *ET-1* в группе больных СНсФВ $r=0,41$, $p=0,001$ и $r=0,42$, $p<0,001$ в группе больных СНнФВ. Наличие данных взаимосвязей отражает ассоциацию утяжеления ХСН и увеличение уровня изучаемых биомаркеров.

Увеличение уровня *ET-1* с увеличением функционального класса ХСН, на наш взгляд, связанно с развитием и усилением вазоконстрикторных эффектов у всех больных ХСН, что является основой ЭД. Увеличение продукции *NT – proCNP*, возможно, указывает на «дефицит» оксида азота и усиление выраженности ДЭ с увеличением функционального класса. Полученные нами результаты анализа уровня *NT – proCNP* совпадали с результатами других авторов. Wiley K.E. (2001) с соавторами [13] предположили, что одним из стимулов для выработки *NT – proCNP* является *ET-1*, что в свою очередь является протективным механизмом при усилении вазоконстрик-

торных эффектов *ET-1*. Подтверждением данного предположения может служить тенденция, полученная в нашем исследовании. Исследования Kalra P.R. (2003) с соавт. [10] свидетельствуют о компенсаторной выработке *NT – proCNP* в ответ на ремоделирование миокарда, которое, безусловно, имеет место у больных ХСН и носит прогрессирующий характер с увеличением функционального класса ХСН, что, возможно, послужило причиной увеличению уровня *NT – proCNP* и в нашем исследование. Таким образом, изучение уровня *NT – proCNP* по данным литературы и результатам нашего исследования является перспективным направлением и требует дальнейшего глубоко изучения.

Заключение. По результатам проведенного анализа было выявлено статистически значимое увеличение уровня *NT – proCNP* и *ET-1* с увеличением функционального класса у больных ХСН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции и прогрессировании ее выраженности с увеличением функционального класса. Уровень изучаемых биомаркеров был выше у больных ХСН с низкой фракцией выброса как по сравнению с группой контроля, так и с больными с сохраненной фракцией выброса. Полученные данные подтверждались результатами корреляционного анализа.

Также полученные данные свидетельствуют, что определение уровня *NT – proCNP* и *ET-1* может способствовать улучшению диагностики эндотелиальной дисфункции у больных ХСН уже на ранних этапах развития заболевания, для составления диагностических моделей, а также, возможно, в качестве терапевтической мишени.

ANALYSIS OF THE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND ENDOTELIN-1 IN CHRONIC CARDIAC DISEASE

L.P. VORONINA, E.A. POLUNINA, I.S. BELYAKOVA

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

Abstract. This article presents the results of analysis of the level of N-terminal pro-C-type natriuretic peptide (*NT-proCNP*) and endothelin-1 (*ET-1*) in 280 patients with chronic heart failure (CHF) with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. All patients with CHF were divided depending on the functional class (I to IV). As a control group, 60 somatically healthy individuals were examined. The level of *NT-proCNP* and *ET-1* was determined in serum by the method of enzyme immunoassay. The analysis revealed that the level of *NT-proCNP* and *ET-1* in patients with CHF both with the preserved and reduced ejection fraction was statistically significantly higher than in the control group. There was an increase in the level of *NT-proCNP* and *ET-1* with an increase in the functional class in all patients with CHF. In patients with reduced ejection fraction, the level of *NT-proCNP* and *ET-1* was higher than in patients with preserved ejection fraction. Based on the results of the correlation analysis, the relationships between the functional class and the *NT* level-*proCNP* and *ET-1* were revealed. The obtained data testify to the presence of endothelial dysfunction in patients with CHF, both with the preserved and with a reduced ejection fraction and the progression of its expression with an increase in the functional class.

Key words: chronic heart failure, endothelial dysfunction, endothelin-1, N-terminal pro-C-type natriuretic peptide.

Литература / References

- Абдуллаева С.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С., Тихомирова И.А., Ослакова А.О. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // Ярославский педагогический вестник. 2012. Т.3, №3. С. 162–

- 168 / Abdullayeva SS, YAkusevich VV, Petrochenko AS, Tikhomirova IA, Oslyakova AO. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. [Features of rheological and microcirculatory parameters in patients with

severe chronic heart failure]. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. 2012;3(3):19-21. Russian.

2. Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Натрийуретический пептид типа С и выраженная дисфункция эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 2. С. 19–21 / Akhmineyeva AKh, Polunina OS. Natriy-ureticheskiy peptid tipa C i vyrazhennost' disfunktssi endoteliya pri bronkhial'noy astme v sochetanii s arterial'noy gipertenziyey [Natriuretic peptide type C and the severity of endothelial dysfunction in bronchial asthma in combination with hypertension]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2014;1:19-21. Russian.

3. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 1 (143). С. 29–31 / Akhmineyeva AKh, Polunina OS, Voronina LP, Sevost'yanova IV. Kliniko-diagnosticheskoye znacheniye issledovaniya markerov endotelial'noy disfunktssi pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. [Clinical and diagnostic value of endothelial dysfunction markers study in ischemic heart disease]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2014;1(143):29-31. Russian.

4. Бокерия О.Л., Куулар А.М. Оценка влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на эндотелиальную функцию у больных с хронической сердечной недостаточностью // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т.10, № 1. С. 86–92 / Bokeriya OL, Kuular AM. Otsenka vliyaniya nizkointensivnykh elektromagnit-nykh poley na endotelial'nyuyu funktsiyu u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Evaluation of the influence of low-intensity electromagnetic fields on endothelial function in patients with chronic heart failure]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2014;10(1):86-92. Russian.

5. Воронина Л.П., Полунина О.С., Яценко М.К., Панцузая Г.Е. Результаты комплексного исследования показателей кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина-1 у больных бронхиальной астмой // Успехи современного естествознания. 2006. № 12. С. 46–47 / Voronina LP, Polunina OS, YAtsenko MK, Pantsulaya GE. Rezul'taty kompleksnogo issledovaniya pokazateley kozhnay mikrotsirkulyatsii i urovnya plazmennogo endotelina-1 u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Rezul'taty kompleksnogo issledovaniya pokazateley kozhnay mikrotsirkulyatsii i urovnya plazmennogo endotelina-1 u bol'nykh bronkhial'noy astmoy]. Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya. 2006;12:46-7. Russian.

6. Ларина В.Н., Чукаева И.И. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) // Лечебное дело 2016. № 3. С. 37–48 / Larina VN, Chukayeva II. Diagnostika i lecheniye khronicheskoy serdechnoy nedos-tatochnosti (po rekomendatsiyam Evropeyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 g.) [Diagnosis and treatment of chronic heart failure (according to the recommendations of the European society of cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016)] Lechebnoye delo. 2016;3:37-48. Russian.

Библиографическая ссылка:

Воронина Л.П., Полунина Е.А., Белякова И.С. Анализ уровня *n*-концевого предшественника натрийуретического пептида С – типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 10–13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16232.

Bibliographic reference:

Воронина LP, Polunina EA, Belyakova IS. Analiz urovnya *n*-koncevogo predshetvennika natrijureticheskogo peptida S – tipa i ehndotelina-1 pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Analysis of the level of *n*-terminal pro-*c*-type natriuretic peptide and endotelin-1 in chronic cardiac disease]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:10-13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16232. Russian.

7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2017. Т.18, №1. С. 3–40 / Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, Artyunov GP, Begrambekova YuL. i dr. Klinicheskiye rekommendatsii. KHronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KHSN) [Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF)]. ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2017;18(1):3-40. Russian.

8. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // Российский кардиологический журнал. 2018. №4 (156). С. 7–13 / Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognosticheskaya znachimost' markerov endotelial'noy disfunktssi u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu [Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in patients with hypertension] Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2018;4(156):7-13. Russian.

9. Finch J., Conklin D.J. Air Pollution-Induced Vascular Dysfunction: Potential Role of Endothelin-1 (ET-1) System // Cardiovasc Toxicol. 2016. Vol. 16, №3. P. 260–275 / Finch J, Conklin DJ. Air Pollution-Induced Vascular Dysfunction: Potential Role of Endothelin-1 (ET-1) System. Cardiovasc Toxicol. 2016;16(3):260-75.

10. Kalra P.R., Clague J.R., Bolger A.P., Anker S.D., Poole-Wilson P.A. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure // Circulation. 2003. Vol. 107, №4. P. 571–573 / Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. Circulation. 2003;107(4):571-3.

11. Kuehnl A, Pelisek J, Pongratz J, Eckstein HH. C-type Natriuretic Peptide and its Receptors in Atherosclerotic Plaques of the Carotid Artery of Clinically Asymptomatic European // Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2012. Vol. 43, №6. P. 649–654 / Kuehnl A, Pelisek J, Pongratz J, Eckstein HH. C-type Natriuretic Peptide and its Receptors in Atherosclerotic Plaques of the Carotid Artery of Clinically Asymptomatic European. Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2012;43(6):649-54.

12. Widmer R.J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease // Global Cardiology Science and practice. 2014. Vol. 43. P. 291–308 / Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Global Cardiology Science and practice. 2014;43:291-308.

13. Wiley K.E., Davenport A.P. Physiological antagonism of endothelin-1 in human conductance and resistance coronary artery // British Journal of Pharmacology. 2001. Vol. 133, №4. P. 68–74 / Wiley KE, Davenport AP. Physiological antagonism of endothelin-1 in human conductance and resistance coronary artery. British Journal of Pharmacology. 2001;133(4):68-74.

14. Zakirova N.E., Zakirova A.N. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014. Vol. 10, №5. P. 488–494 / Zakirova NE, Zakirova AN. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):488-94.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И СТРУКТУРЫ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ
СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(обзор литературы)

А.Г. АРЗУМАНЯН, А.В. ФОМИНА

ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия,
e-mail: agyan-stom@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков школьного возраста. Проведенный анализ литературных данных позволил сделать вывод о том, что распространенность зубочелюстных аномалий среди детского населения России на протяжении последних десятилетий остается стабильно высокой. Различные аспекты данного вопроса освещены в многочисленных трудах отечественных и зарубежных исследователей и свидетельствуют о большой вариабельности частоты встречаемости таких аномалий. По данным отечественных авторов в различных регионах России среди детского населения зубочелюстные аномалии встречаются от 41,8 до 62,7%. Ряд исследователей указывают на то, что проблема ортодонтического обслуживания детского населения является одной из главных задач системы здравоохранения, требующих решения. На основании анализа эпидемиологических данных о распространенности аномалий зубочелюстной системы на территории России и за рубежом сделан вывод об отсутствии тенденций к ее снижению. Многие российские и зарубежные авторы указывают на то, что аномалии зубочелюстной системы, как формирующиеся в детском возрасте, так и приобретенные позднее, приводят к нарушению основных ее функций, среди которых необходимо выделить следующие: функции носового дыхания, глотания, жевания, речи. Повышается процент заболеваний тканей пародонта, возрастают кариозное поражение зубов, появляются дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. В данной статье также рассмотрен вопрос о необходимости совершенствования оказания ортодонтической помощи детям и подросткам школьного возраста.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, ортодонтия, ортодонтическое лечение, нуждаемость в ортодонтическом лечении.

Распространенность стоматологических заболеваний в настоящее время является одной из актуальных проблем современной медицины как в России, так и во всем мире. В связи с высокими показателями распространенности заболеваний зубов и полости рта среди детей, особый научный и практический интерес как со стороны систем здравоохранения, так и со стороны практикующих врачей стоматологического и общего профилей, представляет стоматологический статус детского населения.

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире у 60–90% детей школьного возраста и почти у 100% взрослых людей имеется кариес зубов.

Помимо высокой распространенности стоматологических заболеваний среди детей, одной из главных задач системы здравоохранения, требующей решения, выступает проблема ортодонтического обслуживания детского населения. Известно, что в структуре стоматологической заболеваемости детей *зубочелюстные аномалии* (ЗЧА) занимают третье место после кариеса зубов и заболеваний пародонта [23].

ЗЧА развиваются вследствие многих неблагоприятных факторов, встречающихся в процессе роста и развития организма ребенка. Так, в возникновении и развитии аномалий зубочелюстной системы общепринятыми факторами считаются влияние патологии органов дыхания, вредных привычек, кариеса зубов и его осложнений, ракита, заболеваний эндокринной системы, хронической интоксикации ребенка [4,9]. Необходимо отметить, что патология временного и смennого прикуса, не устраненная в период своего формирования, может сохраняться и

со временем приобретать более выраженные и тяжелые формы в постоянном прикусе, а также сопровождаться осложнениями в виде кариеса зубов, заболеваний пародонта, оказывать влияние на работу других систем организма и психоэмоциональное состояние пациент [6-8,18,20].

Анализ эпидемиологических данных о распространенности ЗЧА на территории России и за рубежом свидетельствует об отсутствии тенденций к ее снижению [15].

Различные аспекты данного вопроса освещены в многочисленных трудах отечественных и зарубежных исследователей и свидетельствуют о большой вариабельности частоты встречаемости ЗЧА [14,19].

По данным отечественных авторов в различных регионах России среди детского населения ЗЧА встречаются от 41,8 до 62,68% [18]. Данные Т.Ф. Виноградовой также указывают на высокую распространенность ЗЧА среди детей – в г. Москве 90,0% дошкольников имеют различные отклонения в развитии зубочелюстной системы и около половины школьников начальных классов нуждаются в аппаратурном лечении [4,14]. Ф.Я. Хорошилкина, Ю.М. Малыгин, Н.А. Королькова на основании анализа 1200 источников отечественной литературы установили, что ЗЧА в периоде временного прикуса встречаются у 24,0% детей, смennого прикуса – у 49,0% и постоянного прикуса в возрасте до 17 лет – у 35,0% [25]. По данным, полученным в ходе мониторинга стоматологической заболеваемости населения России Кузьминой Э.М. (2007-2008), распространенность ЗЧА среди подростков 15 лет в среднем по России составила 54%, в Москве – 65%, в Санкт-

Петербурге – 69% [14].

По данным обследования московских школьников в возрасте 15-19 лет наиболее частой формой ЗЧА являлось сужение зубных рядов (27%); на дистальную окклюзию приходилось 19,7%, на глубокую резцовую окклюзию – 17,9% [7,8]. По данным Бриль Е.А., Смирновой Я.В. в структуре ЗЧА среди детей I группы здоровья в период временного прикуса (3-5 лет) превалируют глубокая резцовая окклюзия (28.8%), дистальная окклюзия (22.2%), вертикальная резцовая дизокклюзия (16.8%); в период раннего сменного прикуса (6-9 лет) – аномалии зубных рядов (27%), глубокая резцовая окклюзия (21.8%), перекрестная окклюзия (15%); в период позднего сменного прикуса (10-12 лет) – глубокая резцовая окклюзия и аномалии зубных рядов (29%), дистальная окклюзия (20.2%), мезиальная окклюзия (13.8%); в период постоянного прикуса (13-17 лет) – аномалии зубных рядов (26.3%), глубокая резцовая окклюзия (22%), дистальная окклюзия (20%). Среди детей II группы здоровья в период временного прикуса превалируют дистальная окклюзия (47.6%), глубокая резцовая окклюзия (30.5%), вертикальная резцовая дизокклюзия (12%); в период раннего сменного прикуса – дистальная окклюзия (36.9%), глубокая резцовая дизокклюзия (29.8%), аномалии зубных рядов (14.3%); в период позднего сменного прикуса – глубокая резцовая окклюзия (36.8%), дистальная окклюзия (29.2%), аномалии зубных рядов (22.7%); в период постоянного прикуса – дистальная окклюзия (35.9%), глубокая резцовая окклюзия (35.7%), аномалии зубных рядов (17.4%) [22].

Результаты исследований Е.А. Матвеевой (2009) указывают на высокую распространенность ЗЧА во всех обследованных группах детей г. Читы. По ее данным частота патологии варьирует от 57,0 до 88,0% в зависимости от возраста и района проживания. При этом показатели в экологически неблагополучных районах превалируют над таковыми в благополучных. Отмечено, что наиболее часто встречаются аномалии зубных рядов (51,0-81,19%), реже – аномалии отдельных зубов (23,0-51,0%) и аномалии прикуса (22,0-38,83%) [16].

По данным, полученным О.А. Саламатиной распространность зубочелюстной патологии среди детей Белгородского региона составляет 63,1%. Отмечено, что ведущее место в структуре зубочелюстной патологии занимают патология прикуса и аномалии и деформации зубных рядов [22].

В литературе также имеются данные о распространенности и структуре ЗЧА среди детей воспитанников детских домов. По данным Кузнецова В.Д. распространенность зубочелюстных аномалий среди детей-сирот и детей, находящихся в сложной жизненной ситуации, составляет $71,25 \pm 2,26\%$. В структуре ЗЧА превалируют дистальная окклюзия – $26,75 \pm 2,21\%$ и глубокая резцовая окклюзия – $18,00 \pm 1,92\%$ [13].

Кешиковой И.А. установлено, что у 71% детей 3-6 лет встречаются аномалии формы зубной дуги верхней челюсти. Причем они могут формироваться в одной (локальные) или в двух (сочетанные) плоскостях. К 6 годам увеличивается количество сочетанных аномалий формы зубной дуги верхней челюсти. У детей 3-6 лет выявлен латентный период в формировании ЗЧА, характеризующийся графическими и биометрическими изменениями формы зубной дуги верхней челюсти при отсутствии клинических признаков нарушения окклюзионных взаимоотношений зубных рядов [12]. Ряд исследователей данного вопроса единодушно отмечают возрастание частоты ЗЧА у детей в возрасте 7-10 лет, т.е. в начальном периоде сменного прикуса. Приводятся уточненные данные – обследовав 5299 детей в возрасте от 3 до 14 лет, выявлено, что к начальному периоду сменного прикуса (6-7 лет) уменьшается доля аномалий прикуса, но увеличивается число деформаций зубных рядов [17].

Необходимо отметить, что большая часть исследований данного вопроса современных авторов, а также практически все проведенные до конца прошлого столетия исследования, касающиеся распространенности ЗЧА у детского населения, проводились лишь в малой части территории России, причем исследовалось зачастую население крупных городов. Тем не менее, в отечественной литературе утверждилось мнение о более низкой распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний и в том числе аномалий зубочелюстной системы среди детей, проживающих в сельской местности [25].

Результаты исследований Епифанова А.И. [10] указывают на рост распространенности ЗЧА не только среди детского населения, проживающего в больших городах, но и у детей, родившиеся и постоянно проживающие в малых городах и сельских районах Центральной полосы России. Так, в период с 1984 до 2000 г. распространенность ЗЧА среди детей малых городов и сельских районов Центральной полосы страны выросла с 38,3% до 51,2%. При этом нуждаемость детей в специальном ортодонтическом лечении возросла с 33,2% до 41,1%. Среди 51,2% детей (5748 из 11220 обследованных) выявлены ЗЧА, структура которых среди детей, родившихся и постоянно проживающих в малых городах и сельских местностях, по данным автора, представлена аномалиями соотношения зубных рядов (33,7%), среди которых превалирует дистальный прикус (31,8%), аномалиями положения зубов (14,3%), нарушениями развития и прорезывания зубов (1,9%), аномалиями размеров челюстей (1,4%). Также, в структуре аномалий соотношения зубных рядов высокий удельный вес приходится на чрезмерно глубокий вертикальный прикус (13,5%), аномалии положения зубов (27,9%), из них скученность (17,9%), смещение (1,8%), поворот (1,7%), нарушение межзубных промежутков, диастема (6,5%). Анализ данных о распространенности ЗЧА у детей, проживающих в городе и

селе (соответственно $50,5\pm0,4\%$ и $52,0\pm0,9\%$, $P<0,001$), указывает на статистически достоверные различия в этих показателях. Таким образом, по данным автора, показатели распространенности ЗЧА, в отличие от общепринятого мнения, оказались достоверно выше в сельской местности [10].

Как было показано ранее, с возрастом меняется как распространенность зубочелюстных аномалий, так и их структура. При этом наблюдается и рост нуждаемости в ортодонтическом лечении.

Однако важно также отметить, что общая распространенность ЗЧА не всегда определяет объем работы врача-ортодонта, поскольку часть выявленных в процессе исследований аномалий, являясь отклонением от анатомической нормы, граничат с пределами физиологических явлений при сменном прикусе, например, что не всегда подлежит лечению. Кроме того, некоторые ЗЧА могут подвергаться саморегуляции при прекращении с возрастом воздействия вредных привычек [2]. Это подтверждено работами ряда авторов. Так, на основании многолетних наблюдений опубликованы данные об активизации процессов саморегуляции у детей в возрас-

те 7–9 лет и с 11 до 14 лет. В первом периоде сменного прикуса (7–9 лет) она происходит в 8,1% случаев, во втором (11–14 лет) – в 2,8%. Авторы отмечают, что в возрасте от 3 до 14 лет саморегуляция составляет в среднем 20,5% [11].

Выводы. Сравнивая данные научных исследований второй половины прошлого столетия в области эпидемиологии зубочелюстных аномалий, можно сделать вывод о том, что распространенность таких среди детского населения России была достаточно высокой. Однако, несмотря на значительное развитие ортодонтии в последние десятилетия и совершенствование методов диагностики и лечения ЗЧА, их распространенность среди детей и подростков, а также нуждаемость в ортодонтической помощи данного контингента остаются стабильно высокими при отсутствии тенденции к снижению. Следует отметить, что при стремительно развивающихся методах лечения зубочелюстных аномалий, организация оказания ортодонтической помощи детскому населению, ввиду сохраняющихся высоких показателей распространенности ЗЧА, является недостаточно качественной и требует совершенствования.

STUDY OF PREVALENCE AND STRUCTURE OF DENTOALVEOLAR ANOMALIES AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS (literature review)

A.G. ARZUMANYAN, A.V. FOMINA

*The Peoples friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Str., 6, Moscow, 117198, Russia,
e-mail: agvan-stom@mail.ru*

Abstract. The article is devoted to the study of prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among children and adolescents of school age. The analysis of the literature data made allows us to conclude that the prevalence of dentoalveolar anomalies among the Russian children's population has been consistently high over the past decades. Various aspects of this issue are covered in numerous works of domestic and foreign researchers and indicate a great variability in the frequency of occurrence of such anomalies. According to the data of Russian authors in various regions of Russia among the child population, dentoalveolar anomalies occur from 41.8 to 62.7%. A number of researchers point out that the problem of orthodontic care for the child population is one of the main tasks of the health care system that need to be addressed. Based on the analysis of epidemiological data on the prevalence anomalies in the dentoalveolar system on the territory of Russia and abroad, a conclusion has been made that there are no trends to reduce it. Many Russian and foreign authors point out that the anomalies of the dentoalveolar system, both those that form in childhood, and those acquired later, lead to a disruption of its basic functions, among which are the following: the functions of nasal breathing, swallowing, chewing, and speech. The percentage of diseases of periodontal tissues increases, the carious lesion of teeth increases, dysfunctions of the temporomandibular joint appear. This article also examined the need to improve the provision of orthodontic care for children and adolescents of school age.

Key words: dentofacial anomalies, dentoalveolar anomalies, orthodontics, orthodontic treatment, need for orthodontic treatment.

Литература / References

1. Акодис З.М., Иванова С.Б., Кабачек Н.В. Пути повышения качества медицинских услуг по ортодонтии в детских государственных стоматологических поликлиниках // Ортодонтия. 2007. № 2 (38). С. 6–10 / Akodis ZM, Ivanova SB, Kabachek NV. Puti povysheniya kachestva medicinskikh uslug po ortodontii v detskih gosudarstvennyh stomatologicheskikh poliklinikah [Ways to improve the quality of medical services in orthodontics in children's state dental clinics]. Ortodontiya. 2007;2(38):6-10. Russian.

2. Алимский А.В., Оспанова Г.Б., Бычкова В.М. Формирование нормативной основы ортодонтической службы // Ортодонтия: методы профил., диагн. и леч. М., 1990. С. 3–4 / Alimskij AV, Ospanova GB, Bychkova VM. Formirovaniye normativnoj osnovy ortodonticheskoy sluzhby [Formation of the normative basis of orthodontic service]. Ortodontiya: metody profil., diagn. i lech. Moscow; 1990. Rusisan.

3. Вагнер В.Д., Персии Л.С., Гуненкова Л.С. Классификация услуг, оказываемых врачами-стоматологами-ортодонтами // Ортодонтический реферативный журнал. 2004. № 3. С. 49–51 / Wagner VD, Persii LS, Gunenkova LS. Klassifikaciya uslug, okazyvaemyh vrachami-stomatologami-ortodontami [Classification of services provided by orthodontist dentists]. Ortodonticheskij referativnyj zhurnal. 2004;3:49–51. Russian.

4. Виноградова Т.Ф., Снагина Н.Г., Блехер Г.А. Обоснование диспансеризации детей раннего возраста (до 3 лет) у

стоматолога. Сб. научн. тр. «Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии». М., 1987. С. 103–104 / Vinogradova TF, Snagina NG, Blekher GA. Obosnovanie dispanserizacii detej rannego vozrasta (do 3 let) u stomatologa. Sb. nauchn. tr. «Organizaciya stomatologicheskoy pomoshchi i voprosy ortopedicheskoy stomatologii» [The rationale for the clinical examination of children of early age (till 3 years) to the dentist. Sat. scientific. Tr. "Dental care organization and issues of prosthetic dentistry"]. Moscow; 1987. Russian.

5. Гонтарев С.Н., Саламатина О.А. Распространенность зубочелюстных аномалий и дефектов зубных рядов у детей и подростков Белгородского региона и пути оптимизации ортодонтической помощи. Методические рекомендации для руководителей здравоохранения, врачей стоматологов, ортодонтов, студентов стоматологического факультета. Белгород, 2011. 36 с. / Gontarev SN, Salamatina OA. Rasprostranennost' zubochelyustnyh anomalij i defektov Zubnyh ryadov u detej i podrostkov Belgorodskogo regiona i puti optimizacii ortodonticheskoy pomoshchi. Metodicheskie rekomendacii dlya rukovoditeley zdorovoohraneniya, vrachej stomatologov, ortodontov, studentov stomatologicheskogo fakul'teta [Prevalence of dental anomalies and defects of dentition in children and adolescents of the Belgorod region and ways to optimize orthodontic care. Guidelines for health care managers, dentists, orthodontists, students of the faculty of dentistry]. Belgorod; 2011. Russian.

6. Гуненкова И.В. Состояние ортодонтической помощи в России и перспективы ее развития: Дис. д-ра мед. наук. М., 2005. 315 с. / Gunenkova IV. Sostoyanie ortodonticheskoi pomoshchi v Rossii i perspektivy ee razvitiya [The state of orthodontic care in Russia and prospects for its development] [dissertation]. Moscow; 2005. Russian.

7. Гуненкова И.В., Пехов А.Ю., Новикова Т.Н., Антипова Н.В., Смолина Е.С. Методы первичной профилактики зубочелюстных аномалий применяемые в лечебно-профилактических учреждениях РФ // Стоматология. 2005. №4. С. 47–50 / Gunenkova IV, Pekhov AYU, Novikova TN, Antipova NV, Smolina ES. Metody pervichnoj profilaktiki zubochelyustnyh anomalij primenyaemye v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyah RF [Methods of primary prevention of dental anomalies used in medical institutions of the Russian Federation]. Stomatologiya. 2005;4:47-50. Russian.

8. Гуненкова И.В., Погосян Н.С., Текучева С.В., Фабрикант Е.Г. Индекс нуждаемости в ортодонтическом лечении как прогностический показатель его потребности // Ортодонтия. 2009. №1(45). С. 59 / Gunenkova IV, Pogosyan NS, Tekucheva SV, Fabrikant EG. Indeks nuzhdaemosti v ortodonticheskem lechenii kak prognosticheskij pokazatel' ego potrebnosti [Index of need for orthodontic treatment as a prognostic indicator of its needs]. Ortodontiya. 2009;1(45):59. Russian.

9. Еловикова А.Н. Распространенность зубочелюстных аномалий среди детей и подростков г. Перми. Областная науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию общества стоматологов: Тез. докл. Пермь, 1980. С. 38–39 / Elovikova AN. Rasprostranennost' zubochelyustnyh anomalij sredi detej i podrostkov g. Permi. Oblastnaya nauch.-prakt. konf., posvyashch. 40-letiyu obshchestva stomatologov: Tez. Dokl [Prevalence of dental anomalies among children and adolescents in Perm. Regional science.- prakt. Conf. place of work. 40th anniversary of the society of dentists: TEZ. Doc.tee]. Perm'; 1980. Russian.

10. Епифанов А.И. Ситуационный анализ потребности в ортодонтической помощи детского населения малых городов и сельских районов Центральной полосы России: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2002. 25 с. / Epifanov AI. Situacionnyj analiz potrebnosti v ortodonticheskoi pomoshchi

detskogo naseleniya malyh gorodov i sel'skih rajonov Central'noj polosy Rossii [Situational analysis of the need for orthodontic care for children in small towns and rural areas of Central Russia] [dissertation]. Moscow; 2002. Russian.

11. Каламкаров Х.А. Морфологические изменения в зубочелюстной системе при ортодонтических вмешательствах в периоде молочного и сменившегося прикуса: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1967 / Kalamkarov HA. Morfologicheskie izmeneniya v zubochelyustnoj sisteme pri ortodonticheskikh vmeshatel'stvah v periode molochnogo i smennogo priksusa [Morphological changes in the dentition in orthodontic interventions in the period of milk and replaceable bite] [dis-sertation]. Moscow; 1967. Russian.

12. Кешикова И.А. Предклиническая диагностика, прогнозирование и профилактика аномалий формы зубной дуги верхней челюсти у детей 3–6 лет: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 139 с. / Keshikova IA. Predklinicheskaya diagnostika, prognozirovaniye i profilaktika anomalij formy Zubnoj dugi verhnjej chelyusti u detej 3–6 let [Pre-clinical diagnosis, prediction and prevention of malformations of the upper jaw dental arch in children 3–6 years] [dissertation]. Moscow; 2007. Russian.

13. Кузнецов В.Д. Совершенствование организации ортодонтической помощи детям и подросткам, воспитывающимся в детских домах: Дис. канд. мед. наук. М., 2014. / Kuznecov VD. Sovremenstvovanie organizacii ortodonticheskoy pomoshchi detyam i podrostkam, vospityvayushchimsya v detskih domah [Improving the organization of orthodontic care for children and adolescents brought up in orphanages] [dissertation]. Moscow; 2014. Russian.

14. Кузьмина Э.М. Некоторые показатели мониторинга стоматологической заболеваемости населения России: Фрагменты из докладов на симпозиуме «Организация стоматологической помощи детям в 166 образовательных учреждениях» // Стоматология сегодня. 2008. № 9. / Kuz'mina EHM. Nekotorye pokazateli monitoringa stomatologicheskoy zabolеваemosti naseleniya Rossii: Fragmenty iz dokladov na simpoziume «Organizaciya sto-matologicheskoy pomoshchi detyam v 166 obrazovatel'nyh uchre-zhdeniyah» [Some of the indicators of monitoring of dental morbidity of the population of Russia: excerpts from the presentations at the Symposium "the Organization of dental care to 166 children in educational institutions". Stomatologiya segodnya. 2008.;9. Russian.

15. Малыгин Ю.М., Морозова Н.В., Спиваков П.В., Самохина Е.С. Проблема профилактики зубочелюстно-лицевых аномалий у детей в условиях обязательного медицинского страхования. Пути совершенствования последипломного образования специалистов стоматологического профиля. Актуальные проблемы ортопедической стоматологии и ортодонтии. М., 2002. С. 300–302 / Malygin YUM, Morozova NV, Spivakov PV, Samohina ES. Problema profilaktiki zubochelyustno-licevyh anomalij u detej v usloviyah obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. Puti sovershenstvovaniya poslediplomnogo obrazovaniya specialistov stomatologicheskogo profilya. Aktual'nye problemy ortopedicheskoy stomatologii i ortodontii [The problem of prevention of dental-facial abnormalities in children under compulsory health insurance. Ways of improvement of postgraduate education in the dental field. Actual problems of orthopaedic dentistry and orthodontics]. Moscow; 2002. Russian.

16. Матвеева Е.А., Казанцева О.Б., Господарева И.А. Влияние техногенного загрязнения г. Читы на формирование зубочелюстных аномалий // Забайкальский медицинский вестник. 2007. №1. С. 19–22 / Matveeva EA, Kazanceva OB, Gospodareva IA. Vliyanie tekhnogenennogo zagryazneniya g. Chity na formirovanie zubochelyustnyh anomalij [Influence of

technogenic pollution of Chita on the formation of dentoalveolar anomalies]. Zabaj-kal'skij medicinskij vestnik. 2007;1:19–22. Russian.

17. Образцов Ю.Л., Ларионов С.Н. Пропедевтическая ортодонтия: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2007. 160 с. / Obrazcov YUL, Larionov SN. Propedevticheskaya ortodontiya: uchebnoe posobie [Early orthodontics: a tutorial]. SPb.: SpecLit; 2007. Russian.

18. Оспанова Г.Б. Технологии ортодонтического лечения в создании пространства здоровья как качества жизни человека: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2004. 42 с. / Ospanova GB. Tekhnologii ortodonticheskogo lecheniya v sozdaniii prostranstva zdorov'ya kak kachestva zhizni cheloveka [Technologies of orthodontic treatment in creating a space of health as a quality of human life] [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.

19. Персии Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий. Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. 360 с. / Persii LS. Ortodotyiya. Diagnostika i lechenie zubochelyustnyh anomalij. Rukovodstvo dlya vrachej [Orthodontics. Diagnosis and treatment of dental anomalies. Guide for doctors]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Medicina»; 2004. Russian.

20. Проффит У.Р. Современная ортодонтия. Уильям Р. Проффит; пер. с англ.; под реду члю-корр. РАН, проф. Л.С. Персины. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 560 с. / Proffit UR. Sovremennaya ortodontiya. Uil'yam R. Proffit; per. s angl.; pod redyu chlyu-korr. RAN, prof. L.S. Persina. 3-e izd. [Modern orthodontics. William R. Proffit; lane from English.; red CHL-Corr. Russian Academy of Sciences, Professor L. S. Persin. 3-e Izd.]. Moscow: MEDpress-inform; 2015. Russian.

21. Снагина Н.Г. Диспансеризация детей у стоматолога с целью профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения зубочелюстных 172 аномалий. Диспансеризация детей у стоматолога. Под ред. Т.Ф. Виноградовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 256 с. / Snagina NG. Dispanserizaciya detej u stomatologa s cel'yu profilaktiki, rannej diagnostiki i svoevremennogo le-cheniya zubocheleyustnyh 172 anomalij. Dispanserizaciya de-tej u stomatologa. Pod red.T.F.Vinogradovo. 2-e izd., pererab. i dop. [Clinical

examination of children at the dentist for the prevention, early diagnosis and timely treatment of dental anomalies 172. Clinical examination of children at the dentist. Edited by T. F. Vinogradova. 2-e Izd.]. Moscow: Medi-cina; 1988. Russian.

22. Смолина Е.С. Определение нуждаемости в ортодонтической помощи школьников современного мегаполиса. Дисс. к.м.н ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий», 2008. 120 с. / Smolina ES. Opredelenie nuzhdaemosti v ortodonticheskoy pomoshchi shkol'nikov sovremenennogo megapolis [Determination of the need for orthodontic care of schoolchildren in the modern metropolis] [dissertation]. FGU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut stoma-tologii i chelyustno-licevoj hirurgii Rosmedtekhnologij»; 2008. Russian.

23. Тураев Р.Г. Социально-гигиенический мониторинг зубочелюстных аномалий детского населения крупного города: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. Казань, 1998. 24 с. / Turaev RG. Social'no-gigienicheskij monitoring zubo-chelyustnyh anomalij detskogo naseleniya krupnogo goroda [Social and hygienic monitoring of dental anomalies of children's population of a large city] [dissertation]. Kazan'; 1998. Russian.

24. Хорошилкина Ф.Я., Персии Л.С. Ортодонтия. Лечение зубочелюстно-лицевых аномалий современными ортодонтическими аппаратами. Клинические и технические этапы их изготовления. Книга I: Аномалии зубов и зубных рядов. М.: Мед. книга, 2001. 172 с. / Horoshilkina FYA, Persii LS. Ortodontiya. Lechenie zubochelyustno-licevyh anomalij sovremennymi ortodonticheskimi apparatami. Klinicheskie i tekhnicheskie ehtapy ih izgotovleniya. Kniga I: Anomalii Zubov i Zubnyh ryadov [Orthodontics. Treatment of dental-facial anomalies with modern orthodontic appliances. Clinical and technical stages of their production. Book I: Anomalies of teeth and dentition]. Moscow: Med. Kniga; 2001. Russian.

25. Хорошилкина Ф.Я., Малыгин Ю.М., Агаджанян С.Х. Профилактика зубочелюстных аномалий. Ереван: Луйс, 1986. 256 с. / Horoshilkina FYA, Malygin YUM, Agadzhanyan SKH. Profilaktika zubocheleyustnyh anomalij [Prevention of dentoalveolar anomalies]. Erevan: Lujis; 1986. Russian.

Библиографическая ссылка:

Арзуманян А.Г., Фомина А.В. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 14–18. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16244.

Bibliographic reference:

Arzumanyan AG, Fomina AV. Izuchenie rasprostrannennosti i struktury zubocheleyustnykh anomalij sredi detey i podrostkov (obzor literatury) [Study of prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among children and adolescents (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 14–18. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16244. Russian.

ОПЫТ ВОСТАНОВЛЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКОГО ПОЛОЖЕНИЯ СУСТАВНОЙ ГОЛОВКИ ПРИ МНОГООСКОЛЬЧАТЫХ ПЕРЕЛОМАХ ВЕТВИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Д.Ю. ХАРИТОНОВ, В.В. ДМИТРИЕВ, И.В. СТЕПАНОВ, А.В. ПОДОПРИГОРА, Н.С. МОИСЕЕВА, А.С. ЩЕРБИНИН

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Главным предметом обсуждения является определение показаний к выбору способа лечения, позволяющему восстановить нижнюю челюсть в анатомическом соотношении и её утраченную функцию. В структуре больных с многооскольчатыми переломами ветви нижней челюсти преобладают мужчины в наиболее трудоспособном возрасте. Данный вид травмы встречается не часто, носит тяжелый характер и может приводить к серьезным осложнениям, вплоть до инвалидизации пострадавших. Проанализирован опыт восстановления анатомического положения суставной головки при многооскольчатых переломах ветви нижней челюсти, позволяющий избежать дополнительных оперативных вмешательств и проводить реабилитацию пострадавших согласно стандартным срокам. В период с 2006 по 2016 год включительно на базе нейрохирургического отделения Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа было проведено лечение 12 пострадавших с множественными оскольчатыми переломами нижней челюсти в области ветви по разработанной оригинальной методике. Предложен способ восстановления анатомического положения суставной головки при данном виде травмы. Послеоперационный период и последующее лечение в стационаре, а также на амбулаторном этапе проходили согласно стандартам лечения. Сроки лечения соответствовали тяжести полученной травмы и перенесенной операции. При диспансерном наблюдении констатирована окончательная консолидация и полное восстановление функциональной активности нижней челюсти.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, остеосинтез, суставная головка, лечение.

Актуальность. Проблема лечения переломов нижней челюсти остается актуальной задачей современной медицины, в связи с неуклонным ростом травматизма, большой продолжительностью лечения и реабилитации. Вопросы, связанные с лечением переломов ветви и мыщелкового отростка, являются сложными и важными, особенно их многооскольчатые и фрагментарные варианты. Главным предметом обсуждения является определение показаний к выбору способа лечения, позволяющему восстановить нижнюю челюсть в анатомическом соотношении и её утраченную функцию.

К числу требующих совершенствования задач относится оптимизация оперативной техники остеосинтеза и создание более надежных фиксаторов для скрепления отломков. Между тем, оскольчатые переломы нижней челюсти в практике челюстно-лицевого хирурга в мирное время встречаются нечасто. На сегодняшний день не в полном объеме отработаны способы фиксации суставной головки нижней челюсти при фрагментарных переломах её ветви и шейки суставного отростка.

Цель исследования – на основе клинического примера проанализировать опыт восстановления анатомического положения суставной головки при многооскольчатых переломах ветви нижней челюсти, позволяющий избежать дополнительных оперативных вмешательств и проводить реабилитацию пострадавших согласно стандартным срокам.

Материалы и методы исследования. В период с 2006 по 2016 год включительно нами на базе нейрохирургического отделения Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа было проведено лечение 12 пострадавших с множественными оскольчатыми переломами нижней челюсти в области ветви по разработанной оригинальной методике.

По полу больные разделились следующим образом: количество мужчин 11, женщин 1.

Таблица 1

По возрасту пациенты разделились так

20-30 лет	30-40 лет	50-60 лет
3	7	2

Таблица 2

Многооскольчатые повреждения пострадавшие получали в результате следующих обстоятельств

Криминально-бытовая травма	6	50%
ДТП	3	25%
Производственная травма	3	25%
ИТОГО	12	100%

Приводим клиническое наблюдение. Больной А., 40 лет, поступил в нашу клинику с диагнозом: множественный оскольчатый перелом нижней челюсти в области ветви слева и ментального отверстия справа. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. на момент поступления представлена на рис. 1.

При поступлении больному наложены бимаксилярные шины с зацепными петлями и произведена фиксация прикуса в физиологическом соотношении резиновыми тягами. В порядке срочно-отсроченных мероприятий под назотрахеальным наркозом выполнен остеосинтез титановыми минипластиками. В ментальном отверстии справа установлены две металлоконструкции, параллельно краю нижней челюсти. Причём репозиция и фиксация отломков в этой зоне не вызывала технических трудностей. При скелетировании кости в области угла и ветви слева отмечено пять отдельно лежащих фрагментов с полным отрывом венечного отростка и подвывихом суставной головки нижней челюсти. Для последующей репозиции мы были вынуждены её экзартикулировать и полностью скелетировать ветвь и угол нижней челюсти. Выше указанные участки кости фиксированы четырьмя титановыми ми-

ни-пластинами с помощью шурупов. Суставная головка помещена на место, рана послойно ушита. После проведения контрольной рентгенографии нижней челюсти отмечается восстановление целостности костных структур. Однако созданное мышечное влагалище не в полной мере удерживало репонированные анатомические образования, и за счёт сил амортизации суставная головка сместились кнаружи. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. после металлоостеосинтеза представлена на рис. 2.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. на момент поступления



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. после металлоостеосинтеза

Для устранения данного осложнения нами предложен следующий способ. Заготовлены две спицы Киршнера с опорной площадкой. Одна из них проведена в центр суставной головки, а вторая с противоположной стороны – в скуловую кость. После предварительного мануального вправления головки мыщелкового отростка слева обе спицы фиксированы корригирующей дугой. Повторная контрольная рентгенография нижней челюсти позволила убедиться в удовлетворительном состоянии не только костных отломков, но и суставной головки. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. после наложения корригирующей конструкции представлена на рис. 3.

Результаты и их обсуждение. Анализируя гендерный состав при многооскользчательных повреждениях ветви нижней челюсти и обстоятельства возникновения данного вида повреждений, можно отметить следующие закономерности.

Превалирует мужской контингент, находящийся в наиболее трудоспособном возрасте. Преобладает криминально-бытовая травма.

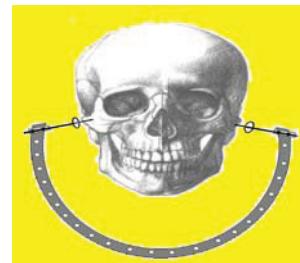


Рис. 3. А. Схема корригирующей конструкции
Б. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. после наложения корригирующей конструкции



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. спустя полгода после лечения

Методика восстановления анатомического положения суставной головки при многооскользчательных переломах ветви нижней челюсти показала свою состоятельность. Послеоперационный период и последующее лечение в стационаре, а также на амбулаторном этапе проходили согласно стандартам лечения. Сроки лечения соответствовали тяжести полученной травмы и перенесенной операции. Необходимо отметить отсутствие у пациентов осложнений воспалительного характера, функциональных и других видов нарушений. При диспансерном наблюдении констатирована окончательная консолидация и полное восстановление функциональной активности нижней челюсти. Лизис костной ткани не определялся. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного А. спустя 6 месяцев после лечения представлена на рис. 4.

Выходы:

1. В структуре больных с многооскользчательными переломами ветви нижней челюсти преобладают мужчины в наиболее трудоспособном возрасте.
2. Данный вид травмы встречается не часто, носит тяжелый характер и может приводить к серь-

еезным осложнениям, вплоть до инвалидизации пострадавших.

3. Имеющиеся в арсенале челюстно-лицевого хирурга силы и средства для оказания помощи этой категории больных требует дальнейшего совершенствования.

4. Предложенный нами способ восстановления анатомического положения суставной головки нижней челюсти после проведения металлоостеосинтеза доказал свою состоятельность и позволил, несмотря на тяжесть травмы, избежать дополнительных опе-

ративных вмешательств и провести реабилитацию нижней челюсти согласно стандартным срокам.

Заключение. Таким образом, лечение переломов челюстей с нестандартными и сложными вариациями является актуальным. На основе опыта лечения данной категории пострадавших нами разработана оригинальная методика лечения, даны практические рекомендации. Использование их обеспечивает положительные результаты, полноценную реабилитацию, снижает время нетрудоспособности и инвалидизации.

THE EXPERIENCE OF RESTORATION OF THE ANATOMICAL POSITION OF THE ARTICULAR HEAD IN MULTIPLE SEGMENTED FRACTURES OF RAMUS OF THE LOWER JAW

D.YU. KHARITONOV, V.V. DMITRIYEV, I.V. STEPANOV, A.V. PODOPRIGORA, N.S. MOISEEVA, A.S. ZSHERBININ

Federal State Funded Educational Institution of Higher Education "Voronezh N.N. Burdenko State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Maxillofacial Surgery

Abstract. The main subject of discussion is to determine the indications for the choice of treatment method to restore the lower jaw in the anatomical ratio and its lost function. In the structure of patients with many comminuted fractures of the branches of the mandible, men of the most working-age prevail. This type of injury is not common, is severe and can lead to serious complications, including disability of the victims. The authors analyzed the experience of restoring the anatomical position of the articular head with multiple-segmented fractures of the mandible branch, which allows to avoid additional surgical interventions and to rehabilitate victims according to standard terms. In the period from 2006 to 2016 inclusive, on the basis of the neurosurgical department of the City Clinical Emergency Medical Hospital No. 1 in Voronezh, 12 patients were treated with multiple comminuted mandibular fractures in the branch area according to the developed original method. A method is proposed for restoring the anatomical position of the articular head with this type of injury. The postoperative period and the subsequent treatment in the hospital, as well as in the outpatient stage, proceeded according to the standards of treatment. The duration of treatment corresponded to the severity of the injury and surgery. Clinical observation stated the final consolidation and full restoration of the functional activity of the lower jaw.

Key words: mandibular fracture, osteosynthesis, articular head, treatment.

Литература / References

1. Афанасьев В.В. Травматология челюстно-лицевой области: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с. / Afanas'ev VV. Travmatologiya chelyustno-licevoj oblasti: uchebnoe posobie [Traumatology of the maxillofacial region: a training manual]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. Russian.

2. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области: учебное пособие. Москва: Медицинская литература, 2008 / Bernadskij YUI. Travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya cherepno-chelyustno-licevoj oblasti: uchebnoe posobie [Traumatology and reconstructive surgery of craniofacial area: textbook]. Moscow: Medicinskaya literatura; 2008. Russian.

3. Причины возникновения дефектов челюстей и их клиническая картина; метод. рекомендации. Ч.1. ВГМА им. Н.Н. Бурденко, каф. ортопедической стоматологии, сост.: Г.Г. Урусова [и др.]. Воронеж, 2007. 23 с. / Prichiny vozniknoveniya defektov chelyustej i ih klinicheskaya kartina; metod. rekomendacii. Ch.1. VGMA im. N.N. Burdenko, kaf. ortopedicheskoi stomatologii, sost.: G.G. Urusova [i dr.] [Causes of jaw defects and their clinical picture; method. recommendations. Part 1. The vgma them. N. N. Burdenko, Russia. orthopedic dentistry, comp.: G. G. Urusova [et al.]]: Voronezh; 2007. Russian.

4. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство. АСМОК; под ред. А.А. Кулакова [и др.]. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 928 с. / Hirurgicheskaya stomatologiya i chelyustno-licevaya hirurgiya: nacional'noe rukovodstvo. ASMOK; pod red. A.A. Kulakova [i dr.] [Oral and maxillofacial surgery: national guidelines. Have ASMAK; under the editorship of A. A. Kulakov [etc.]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2015. Russian.

5. Alpert B. Complications in the Treatment of Facial Trauma // Oral and Maxillofacial. 1990. Vol. 2, No. 1. P. 171–186 / Alpert B. Complications in the Treatment of Facial Trauma. Oral and Maxillofacial. 1990;2(1):171-86.

6. Greenberg A. New AO/ASIF 2.4mm Mandible Trauma System, Craniomaxillofacial Fractures: Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique, 1993. P. 60–68 / Greenberg A. New AO/ASIF 2.4mm Mandible Trauma System, Craniomaxillofacial Fractures: Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique; 1993.

7. Rudderman R. Biomechanics of the Facial Skeleton // Clinics in Plastic Surgery. 1992. Vol. 19, No. 1. P. 11–29 / Rudderman R. Biomechanics of the Facial Skeleton. Clinics in Plastic Surgery. 1992;19(1):11-29.

Библиографическая ссылка:

Харитонов Д.Ю., Дмитриев В.В., Степанов И.В., Подопригора А.В., Моисеева Н.С., Щербинин А.С. Опыт восстановления анатомического положения суставной головки при многоскользчатах переломах ветви нижней челюсти // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 19–21. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16249.

Bibliographic reference:

Kharitonov DYU, Dmitriev VV, Stepanov IV, Podoprigora AV, Moiseeva NS, Shcherbinin AS. Opyt vostanovleniya anato-micheskogo polozheniya sostavnoy golovki pri mnogooskolkachykh perelomakh vetyi nizhney chelyusti [The experience of restoration of the anatomical position of the articular head in multiple segmented fractures of ramus of the lower jaw]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:19-21. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16249. Russian.

ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ЛИЦА У ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ЧЕРЕПНО-ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

Д.Ю. ХАРИТОНОВ, В. В. ДМИТРИЕВ, И. В. СТЕПАНОВ, А.В. ПОДОПРИГОРА, Н.С. МОИСЕЕВА, М.А. ГАРШИНА

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. С 2006 по 2016 год на базе нейрохирургического отделения ВГКБСМП-1 проведено обследование и лечение 1216 больных с сочетанными черепно-челюстно-лицевыми повреждениями. Изучено распределение пострадавших по обстоятельствам и механизмам получения сочетанных черепно-челюстно-лицевых повреждений и зависимость тяжести повреждений головного мозга от травм различных зон лица. Имеется зависимость локализации перелома костей лицевого скелета и тяжести черепно-мозговой травмы у больных с сочетанными черепно-челюстно-лицевыми повреждениями. Для переломов костей лица требуется разная сила, локализации этих костей относительно структур головного мозга также различная. Всеобъемлющий подход к лечению сочетанных травм обеспечивает восстановление анатомической целостности обломков и их функциональную активность, а также реабилитацию больного в адекватные сроки. Лечение больных с сочетанными черепно-челюстно-лицевыми повреждениями необходимо проводить в многопрофильной больнице, в центрах по оказанию помощи таким больным. На основе десятилетнего опыта лечения данной категории больных нами даны практические рекомендации и разработаны алгоритмы лечения. Их использование в практической деятельности способствует получению положительных результатов не только в лечении, но и в реабилитации пострадавших, снижает летальность и инвалидизацию. Разработаны алгоритмы лечения сочетанных черепно-челюстно-лицевых повреждений.

Ключевые слова: анализ, черепно-челюстно-лицевые повреждения, нейрохирургия, статистика.

Актуальность. Диагностика и лечение сочетанных черепно-челюстно-лицевых повреждений (ЧЧЛП) остается актуальной проблемой экстренной медицины, в связи с неуклонным ростом травматизма, большой продолжительностью лечения и реабилитации пострадавших. Общеизвестными и хорошо изученными являются отдельные компоненты сочетанных ЧЧЛП: черепно-мозговая и челюстно-лицевая травмы. Между тем, сочетанные ЧЧЛП имеют свои особенности и исследованы в меньшем диапазоне. Даные особенности объясняются взаимным отягощением лицевой и мозговой травмы, участием в диагностике и лечении врачей разных специальностей.

Статистика и структура сочетанных ЧЧЛП отличается от черепно-мозговой и челюстно-лицевой травмы. Принимая это во внимание, необходимо нахождение места ЧЧЛП в структуре челюстно-лицевых повреждений и черепно-мозговой травмы.

Механизм получения ЧЧЛП – ключ к пониманию патогенеза черепно-лицевой травмы. Изучение механизма возникновения ЧЧЛП, определение взаимного отягощения её компонентов как в клинической картине, так и в происхождении самой травмы, одна из актуальных и главных задач челюстно-лицевой хирургии и нейрохирургии. Определение взаимосвязи тяжести черепно-мозговой травмы от локализации переломов лицевого скелета поможет более точно проводить диагностические мероприятия, адекватно оценивать состояние больного и во время проводить направленное лечение.

Зачастую, пострадавшим с сочетанными ЧЧЛП не оказывается специализированная нейрохирургическая, челюстно-лицевая, оториноларингологическая, офтальмологическая помощь из-за ошибок диагностики, неправильно выбранной тактике и

места лечения. Поэтапность в оказании помощи этой категории пострадавших довольно часто отрицательно сказывается на её качестве.

Цель исследования – проанализировать опыт лечения пострадавших с сочетанными ЧЧЛП и изучить распределение больных по обстоятельствам и механизму получения травмы и зависимость тяжести повреждения головного мозга от челюстно-лицевой травмы.

Материалы и методы исследования. В период с 2006 по 2016 год включительно нами на базе нейрохирургического отделения Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа было проведено обследование и лечение 1216 пострадавших с сочетанными ЧЧЛП.

Таблица 1

Сочетанные ЧЧЛП пострадавшие получали в результате следующих обстоятельств

Криминально-бытовая травма	485	39,9%
ДТП водитель или пассажир	193	15,9%
ДТП пешеход	103	8,5%
Падение с высоты, превышающей высоту собственного роста	56	4,5%
Уличная травма	136	11,3%
Производственная травма	17	1,3%
Спортивная травма	12	1,0%
Обстоятельства травмы неизвестны	214	17,6%
ИТОГО:	1216	100%

Всем пострадавшим проводилось лечение черепно-мозговой травмы согласно нейрохирургическим стандартам. В лечении лицевой травмы предусматривалось: иммобилизация отломков консервативно-ортопедическими или хирургическими методами и их различные комбинации. Консервативно-

ортопедическое лечение проведено в 100% случаев, а хирургические методы иммобилизации использованы у 731 пациента, что составило 60,1%.

Таблица 2

По тяжести черепно-мозгового компонента травмы пострадавшие распределились следующим образом

ЧМТ легкой степени	ЧМТ средней степени	ЧМТ тяжелой степени	ИТОГО
980 80,6%	170 14,0%	66 5,4%	1216 100%

Таблица 3

По локализации челюстно-лицевой травмы пострадавшие распределились следующим образом

Нижняя зона лица		Средняя зона лица		Верхняя зона лица		ИТОГО	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
427	35,1%	736	60,5%	53	4,4%	1216	100%

Результаты и их обсуждение. Оценивая имеющиеся данные можно отметить ряд очевидных особенностей сочетанных ЧЧЛП. Преобладает криминально-бытовая травма (около 40%), наиболее тяжелые, высокоскоростные травмы (ДТП, падение с высоты, превышающий высоту собственного роста) занимают долю до 29%, 63% потерпевших поступают в состоянии алкогольного опьянения.

По обстоятельствам возникновения, как и многие другие виды травмы, сочетанные ЧЧЛП можно разделить на высокоскоростные (ДТП в качестве водителя и пешехода, падение с высоты, превышающей высоту собственного роста) и низкоскоростные (криминально-бытовая, уличная и спортивная травма). По нашему мнению, можно выделить и среднескоростную травму, возникающую при падении с велосипеда, а в случае криминально-бытовых повреждений – удар ногой или утягивающим предметом в лицо.

Патогенетической особенностью сочетанных ЧЧЛП является амортизирующий эффект костей лицевого скелета, выраженный особенностью их арочной архитектоники (разложение силы травмирующего фактора), так и структурой, напоминающей решетку. Продуктом такого строения является преобладание в структуре сочетанных ЧЧЛП черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести.

Вне всякого сомнения, имеется зависимость локализации перелома костей лицевого скелета и тяжести черепно-мозговой травмы у больных с сочетанными ЧЧЛП. Для переломов костей лица требуется разная сила, локализации этих костей относительно структур головного мозга также различная.

Нами выявлена следующая взаимообусловленность (рис.).

Мы составили и с успехом применяем схему оказания помощи пострадавшим для челюстно-лицевых хирургов, учитывающую совместные дей-

ствия специалистов разных профилей. Из двух компонентов сочетанных ЧЧЛП ведущей мы считаем черепно-мозговую травму. Схему оказания помощи для челюстно-лицевых хирургов мы составили, основываясь на этом положении.

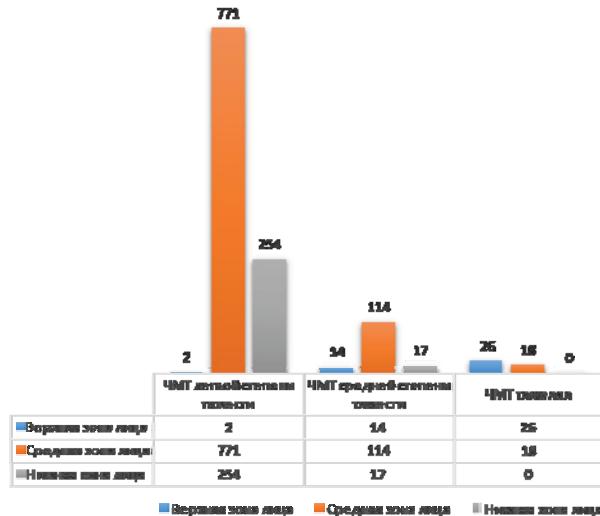


Рис. Зависимость тяжести черепно-мозговой травмы от повреждения костей лица

Таблица 4

Схема оказания помощи пациентам с ЧЧЛП, для челюстно-лицевых хирургов

Вид помощи	Характер помощи
Экстренная	Оказывается в момент поступления: • При массивном кровотечении из челюстно-лицевой области • При травматической асфиксии
Срочная	Оказывается в первые 24 часа: • При легкой черепно-мозговой травме • При тяжелой черепно-мозговой травме в случае необходимости срочного нейрохирургического вмешательства (из одного наркоза)
Срочно-отсроченная	Оказывается больным со среднетяжелой или тяжелой черепно-мозговой травмой при: 1. ясном сознании 2. положительной неврологической динамике

Выводы:

- Наиболее часто сочетанные ЧЧЛП происходят в результате криминально-бытовых происшествий.
- Тяжесть черепно-мозговой травмы находится в прямой зависимости от локализации перелома костей лицевого скелета. Наиболее тяжелые повреждения больные получают при множественных переломах верхней челюсти и верхней зоны лица.
- Ушиб головного мозга (чаще легкой степени) сопровождается переломом верней зоны лица практически в 100% случаев. Более чем в 80% случаев ушиб головного мозга сопровождается переломом костей средней зоны лица.
- Для сочетанной ЧЧЛП не характерно образование полуширальных субдуральных гематом при ушибе головного мозга.
- Всеобъемлющий подход к лечению сочета-

танных ЧЧЛП обеспечивает восстановление анатомической целостности обломков и их функциональную активность, а также реабилитацию больного в адекватные сроки.

6. Лечение больных с сочетанными ЧЧЛП необходимо проводить в многопрофильной больнице, в центрах по оказанию помощи таким больным.

7. Критерии помощи пострадавшим с сочетанными ЧЧЛП имеют прямую зависимость от грамотного лечебно-диагностического процесса и от оптимальной организации самой помощи, в которой

учтены материальные и кадровые ресурсы.

Заключение. Следовательно, диагностика и лечение сочетанных ЧЧЛП продолжает оставаться актуальной и необходимой. На основе десятилетнего опыта лечения данной категории больных нами даны практические рекомендации и разработаны алгоритмы лечения. Их использование в практической деятельности способствует получению положительных результатов не только в лечении, но и в реабилитации пострадавших, снижает летальность и инвалидизацию.

THE DEPENDENCE OF THE SEVERITY OF BRAIN DAMAGE LOCALIZATION OF FACIAL FRACTURES IN PATIENTS WITH COMBINED CRANIO-MAXILLO-FACIAL INJURIES

D.YU. KHARITONOV, V.V. DMITRIYEV, I.V. STEPANOV, A.V. PODOPRIGORA, N.S. MOISEEVA, M.A. GARSHINA

Federal State Funded Educational Institution of Higher Education "Voronezh N.N. Burdenko State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Maxillofacial Surgery

Abstract. From 2006 to 2016, 1216 patients with combined cranio-maxillofacial injuries were examined and treated on the basis of the neurosurgical department of the All-Russian State Medical Clinical Hospital. The authors studied the distribution of casualties according to the circumstances and mechanisms for obtaining combined cranio-maxillo-facial injuries and the dependence of the severity of brain injuries on injuries to various areas of the face. There is a dependence of the localization of the fracture of the bones of the facial skeleton and the severity of cranio-cerebral injury in patients with combined cranio-maxillofacial injuries. For fractures of facial bones, different strengths are required, and the localization of these bones relative to brain structures is also different. A comprehensive approach to the treatment of combined injuries ensures the restoration of the anatomical integrity of the debris and their functional activity, as well as the rehabilitation of the patient in an adequate time. Treatment of patients with combined cranio-maxillo-facial injuries should be carried out in a multidisciplinary hospital, in centers to assist such patients. Based on a decade of experience in treating this category of patients, the authors have given practical recommendations and developed treatment algorithms. Their use in practical activities contributes to obtaining positive results not only in treatment, but also in the rehabilitation of victims, reduces mortality and disability. Algorithms for the treatment of combined cranio-maxillofacial injuries are developed.

Key words: analysis, cranio-maxillofacial lesions, neurosurgery, statistics.

Литература / References

1. Афанасьев В.В. Травматология челюстно-лицевой области: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с. / Afanas'ev VV. Travmatologiya chelyustno-licevoj oblasti: uchebnoe posobie [Traumatology of the maxillofacial region: a training manual]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. Russian.

2. Лукьяненко А.В. Сочетанные и множественные повреждения челюстно-лицевой области, особенности их клинического течения, лечения и реабилитации: Метод. Рек. Москва, 1997. 40 с. / Luk'yanenko AV. Sochetannye i mnozhestvennye povrezhdeniya chelyustno-licevoj oblasti, osobennosti ih klinicheskogo techeniya, lecheniya i reabilitacii: Metod. Rek [Combined and multiple injuries of the maxillofacial area, features of their clinical course, treatment and rehabilitation: Method. Rivers']. Moscow; 1997. Russian.

3. Безруков В.М., Хроленко Д.Е., Медведев Ю.А. Клиника, диагностика и лечение сочетанной черепно-мозговой травмы: Методические рекомендации. М., 1984. 22 с. / Bezrukov VM, Hrolenko DE, Medvedev YUA. Klinika, diagnostika i lechenie sochetannoj cherepno-mozgovoj travmy: Metodicheskie rekomendacii [Clinic, diagnosis and treatment of combined traumatic brain injury: Guidelines]. Moscow; 1984. Russian.

4. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области: учебное пособие. Москва: Медицинская литература, 2008 / Bernadskij YUI. Travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya cherepno-chelyustno-licevoj oblasti: uchebnoe posobie

[Traumatology and reconstructive surgery of craniofacial area : textbook]. Moscow: Medicinskaya literatura; 2008. Russian.

5. Харитонов Д.Ю., Афанасьев А.Н. Механизм сочетанных краинио-фациальных повреждений и его особенности в современных условиях. 3-й международный симпозиум «Передовые технологии на стыке веков» 23-24.11 2000 г. Москва, 2000 / Haritonov DYU, Afanas'ev AN. Mekhanizm sochetannyh kranio-facial'nyh povrezhdenij i ego osobennosti v sovremennyh usloviyah. 3-j mezhdunarodnyj simpozium «Peredovye tekhnologii na styke vekov» 23-24.11 2000 g. [The mechanism of combined craniofacial injuries and its features in modern conditions. 3rd international Symposium "Advanced technologies at the turn of the century" 23-24.11 2000.]. Moscow; 2000. Russian.

6. Харитонов Д.Ю., Афанасьев А.Н. Сочетанные краинио-фациальные повреждения. Монография. Воронеж: Издательство ИПФ «ВОРОНЕЖ», 2003. 136 с. / Haritonov DYU, Afanas'ev AN. Sochetannye kranio - facial'nye povrezhdeniya. Monografiya [Combined cranio-facial injuries. Monograph]. Voronezh: Izdatel'stvo IPF «VORONEZH»; 2003. Russian.

7. Харитонов Д.Ю. Клиника, диагностика и лечение сочетанных краиниофициальных повреждений у детей: дис. докт. мед. наук. Воронеж, 2008. 158 с. / Haritonov DYU. Klinika, diagnostika i lechenie sochetannyh kraniofacial'nyh povrezhdenij u detej [Clinic, diagnosis and treatment of combined craniofacial injuries in children] [dissertation]. Voronezh; 2008.

Russian.

8. Alpert B. Complications in the Treatment of Facial Trauma // Oral and Maxillofacial. 1990. Vol. 2, No. 1. P. 171–186 / Alpert B. Complications in the Treatment of Facial Trauma. Oral and Maxillofacial. 1990;2(1):171-86.

9. Greenberg A. New AO/ASIF 2.4mm Mandible Trauma System. Craniomaxillofacial Fractures: Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique, 1993. P. 60–68 / Greenberg A. New AO/ASIF 2.4mm Mandible Trauma System. Craniomaxillofacial Fractures: Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique; 1993.

10. Raven Y., Leadrach K., Villemin, Lingg M. Management of Combined Fronto-naso-orbitae-skull Base Fractures and Telecanthus in 355 Cases // Arch. Otolaryng. Head Neck Surgery. 1992. Vol. 118. P. 605–614 / Raven Y., Leadrach K., Villemin, Lingg M. Management of Combined Fronto-naso-orbitae-skull Base Fractures and Telecanthus in 355 Cases. Arch. Otolaryng. Head Neck Surgery. 1992;118:605-14.

11. Rudderman R. Biomechanics of the Facial Skeleton // Clinics in Plastic Surgery. 1992. Vol. 19, No. 1. P. 11–29 / Rudderman R. Biomechanics of the Facial Skeleton. Clinics in Plastic Surgery. 1992;19(1):11-29.

Библиографическая ссылка:

Харитонов Д.Ю., Дмитриев В.В., Степанов И.В., Подопригора И.В., Моисеева И.В., Гаршина М.А. Зависимость тяжести повреждений головного мозга от локализации переломов костей лица у пострадавших с сочетанными черепно-челюстно-лицевыми повреждениями // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 22–25. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16250.

Bibliographic reference:

Kharitonov DYu, Dmitriev VV, Stepanov IV, Podoprigora IV, Moiseeva IV, Garshina MA. Zavisimost' tyazhesti povrezhdeniy golovnogo mozga ot lokalizatsii perelomov kostey litsa u postradavshikh s sochetannymi cherepno-chelyustno-litsevymi povre-zhdeniyami [The dependence of the severity of brain damage localization of facial fractures in patients with combined cranio-maxillo-facial injuries]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 22-25. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16250. Russian.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ*, В.С. ЛЕДНЕВА*, Г.С. ГОЛОСНАЯ**

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

**Городская клиническая больница № 13, ул. Велозаводская, д. 1/1, г. Москва, 115280, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить эффективность патогенетически обоснованной терапии нарушений развития у детей первого года жизни, перенесших перинатальную гипоксию, на основе анализа нейробиохимических маркеров крови. Материалы исследования: обследовано 419 пациентов в возрасте от 0 до 6 месяцев, выделено 2 возрастные группы 1-3 и 4-6 месяцев, проанализировано физическое и психомоторное развитие каждого обследуемого. Для разделения пациентов основной группы исследования по степени тяжести (легкая, средняя и тяжелая) поражения нервной системы применялся комплексный подход, основанный на анализе репродуктивного и гинекологический анамнеза матери пациентов, их соматического здоровья и особенностей оптимального течения беременности и родов; бальной оценке нервно-психического развития детей; анализе Z-оценок индивидуального физического развития пациентов (масса тела, рост, индекс массы тела) по утвержденной ВОЗ стандартной программе WHO AnthroPlus. Разработаны группы детей для проведения патогенетической и стандартной терапии последствий перинатального поражения ЦНС. В результате исследования установлена зависимость изменения нейробиохимических маркеров от выбранной тактики лечения с учетом патогенеза развития поражения ЦНС. Так, раннее (1-3 месяца после рождения) применение вазоактивных препаратов в комплексе с витаминотерапией и синдромальной терапией приводило к нормализации уровней маркеров сосудистого метаболизма, что, в свою очередь, приводило к восстановлению обменных процессов в нервной ткани (снижение уровня маркеров нейрометаболизма – S100A1B и NGF). При позднем (4-6 месяцев после рождения) лечении пациентов нейропротекторами и вазоактивными препаратами в комплексе с витаминотерапией достоверно маркеры нейрометаболизма никак не реагировали; гомоцистеин и аngiotenzin II оставались на уровне исходных показателей до начала терапии, а использование только симптоматической терапии никак не отражалось в вариабельности исследуемых маркеров. Таким образом, патогенетически обоснованный подход к выбору терапии последствий перинатального поражения ЦНС на основе дифференциального анализа биохимических маркеров, позволил снизить риски развития последствий в возрастной динамике и степени тяжести поражения ЦНС.

Ключевые слова: фактор роста нервов, неврологический дефицит, гомоцистеин, центральная нервная система.

Введение. Несмотря на современное усовершенствование перинатальной помощи, с внедрением в клиническую практику различных инновационных регламентов лечения, выявленной патологии у детей первого года жизни, не наблюдается тенденции к снижению частоты последствий перинатальных поражений ЦНС [2,3,6]. Согласно статистике Министерства здравоохранения России в период с 2000 года отмечается более чем двукратный рост энцефалопатии новорожденных, при этом перинатальная гипоксия является доминирующим фактором формирования патологии [1,6]. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ за последнее пятилетие в ЦФО доля детей первого года жизни с официально зарегистрированным диагнозом «последствия перинатального поражения» ежегодно увеличивается в среднем на 0,6%, что в абсолютном выражении составляет несколько тысяч новых пациентов, которые требуют профильной диагностики, наблюдения и соответствующего лечения, как в условиях медицинской организации, так и на дому [6].

В настоящее время сформировалась концепция выбора оптимального лечения детей, перенесших перинатальную гипоксию на основе эффективной системы ранней диагностики поражения ЦНС, основанной на комплексном анализе нейрососудистых маркеров поражения мозга новорожденного [4,8]. Достоверная и простая в применении, удобная в интерпретации на любых уровнях оказания медицинской помощи населению, система поддержки принятия решения по выбору терапии позволит более эф-

ективно проводить лечебно-профилактических мероприятий, направленные на предупреждение нарушения развития детей, перенесших перинатальную гипоксию [5,7].

Современные стандарты лечения последствий поражения ЦНС у детей первого года жизни основываются на синдромальном подходе, который устанавливается при неврологическом осмотре пациента и, в основе своей, абсолютно не учитывает патогенетический компонент развития того или иного выявленного комплекса неврологических нарушений [9,12,13].

Несостоятельность микроциркуляции нервной системы в родах и антенатальном периоде является доминирующим звеном патогенеза, отражающимся на дистрофических процессах нервной ткани головного мозга новорожденных детей, что и позволяет разработать подход к патогенетически обоснованной терапии за счет анализа вариабельности нейрососудистых маркеров, отражающих формирование процессов адаптации организма [4,11]. Капиллярный эндотелий головного мозга крайне чувствителен к ишемико-гипоксическому воздействию, что и выводит патологию этого фактора на ведущие позиции [6,7].

Ведущими маркерами диагностики патоморфологического состояния и функции эндотелия микроциркуляторного русла являются гомоцистеин и аngiotenzin, которые высвобождаются в больших концентрациях при повреждении капиллярных структур фильтрации, вызывая нарушение проведения импульсов между нейронами головного мозга и миелинизацию аксональных структур белого веще-

ства, что, в свою очередь, отражается на метаболизме нервных клеток и регенераторном потенциале астроцитальной глии, проявляющихся вариабельностью маркеров S-100 белка и NGF в биохимии крови [10]. Увеличение уровня гомоцистеина напрямую связано с активностью фермента цистатионин-бета-синтазы, который участвует в метаболизме миелиновых структур белого вещества, поэтому гипергомоцистеинемия является прямым доказательством нарушения проведения и синергии нервных импульсов между нейронами в структурах головного мозга [5,6]. Рост показателей ангиотензина является прямым следствием гипергомоцистеинемии, провоцирующее цитотоксический эффект на эндотелий сосудов, что в свою очередь потенцирует повышение группы производных простациклинов, приводящих по принципу «обратной связи» к еще большему спазму сосудистой сети микроциркуляции ЦНС [6].

Такое разнообразие патогенетического ответа и рецепции метаболизма нейробиохимических маркеров, безусловно, должно учитываться при выборе оптимальной схемы терапии гипоксически-ишемического поражения ЦНС, что позволит избежать нарушений микроциркуляторного обмена в ЦНС у детей раннего возраста и значительно снизить риск когнитивных нарушений головного мозга, как последствий этого состояния.

Цель исследования – оценка эффективности патогенетически обоснованной терапии нарушений развития у детей первого года жизни, перенесших перинатальную гипоксию, на основе анализа нейробиохимических маркеров крови.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное Этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 6 от 19 октября 2013 года) на базе отделения раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская городская детская клиническая больница № 1», НИИ ЭБМ ВГМА им. Н.Н. Бурденко и БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 2» в рамках выполнения базового Государственного задания по научно-исследовательской деятельности ВГМА им. Н.Н. Бурденко на период 2013–2015 гг. (утверждено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 апреля 2013 года №281): Закономерности морфо- и иммуногенеза в клинической и экспериментальной практике.

Все обследуемые подтвердили свое участие в исследовании посредством подписания Добровольного информированного согласия.

В ходе исследования было обследовано 419 пациентов в возрасте от 1 до 6 месяцев (из них мальчики составили 52%, девочки – 48%), разделенных, впоследствии, на основную группу – 336 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу последствий перинатального поражения нервной системы различной степени тяжести (первая возрастная группа (1–3 месяца) – 164 (48%) пациента и вторая возрастная группа (4–6 месяцев) – 172 (52%) ребенка) и контрольную («условно здоровые дети») группу – 83 ребенка, которые проходили осмотр пе-

диатра в рамках стандартного обследования в регламентированные периоды наблюдения на этапе амбулаторно-поликлинического обслуживания.

Обязательным условием включения пациентов контрольной группы явилось отсутствие отклонений в физическом и нервно-психическом развитии ребенка (НПР), постановки на учет у невролога и получения медикаментозной терапии по поводу неврологических отклонений на первом году жизни. Такой подход к выделению двух подгрупп обусловлен тем, что первый возрастной период (1–3 месяца) характеризуется повышением роли глиального компонента нервной системы, направленного на снижение патологических процессов в нейронах и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики неврологического дефицита (НД) ребенка; а второй возрастной период (4–6 месяцев), который характеризуется нейродистрофическими процессами со снижением глиальной реактивности, разрывом синаптических связей, нарушение взаимодействия различных областей мозга, что определяет более широкую клиническую картину неврологических симптомов на данном этапе как при отсутствии адекватной терапии ранее, так и при оценке результата после проведенного лечения.

Для разделения пациентов основной группы исследования по степени тяжести (легкая, средняя и тяжелая) поражения нервной системы применялся комплексный подход, основанный на анализе репродуктивного и гинекологический анамнеза матерей пациентов, их соматического здоровья и особенностей оптимального течения беременности (ШОТБ) и родов (ШОТР) [14–16]; бальной оценке нервно-психического развития детей [9]; анализе Z-оценок индивидуального физического развития пациентов (масса тела, рост, ИМТ) по утвержденной ВОЗ стандартной программе WHO AnthroPlus [15] (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальные критерии оценки степени поражения нервной системы у пациентов

Критерий	Степень проявления	Эквивалент проявления
ШОТБ	оптимальный (%)	77±3
	субоптимальный (%)	≤73
ШОТР	оптимальный (%)	67±4
	субоптимальный (%)	≤62
Z-оценка	нормальные значения	0,671≤0,678
	ниже/выше среднего	-1,28≤0,670 / 0,679≤1,28
	низкие/высокие	-1,89≤-1,29 / 1,29≤1,89
Степень выраженности Неврологического дефицита	очень низкие/очень высокие	≤-1,9 / 1,9≤
	норма (балл)	27≤30
Неврологического дефицита	легкая (балл)	22≤26
	средняя (балл)	14≤21
	тяжелая (балл)	≤13

Анализ биохимических маркеров в исследовании проводился путем забора венозной крови (3–5 мл), осуществляемого в условиях процедурного кабинета в пробирки Vacuette и Greiner bio-one (пр-во Австрия) однократно: в момент поступления ребенка на обследование в стационар и при плановом ос-

мотре участковым педиатром для группы «условно-здоровых» детей. Затем проводилась стандартная процедура центрифугирования (аппарат *Himac CT 6E/CT 6EL*) для получения сыворотки (определение биохимических параметров).

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (кatalogный номер 414-8880-96 определений, фирма производитель «Axis-Shield», фирма поставщик – «БиоХимМак», Россия). Тест-система предназначена для определения гомоцистеина в крови методом иммуноферментного анализа.

Для определения бета субъединицы человеческого фактора роста нервов применяли иммуноферментный набор (*Beta-NGF*; кatalogный номер *ELH-BNGF-001* – 96 определений, фирма производитель «RayBio», фирма поставщик – «БиоХимМак», Россия). Маркер белок-*S100A1B* определяли количественным методом иммуноферментного анализа в системе *COBAS* (фирма поставщик – «БиоХимМак», Россия). Определение уровня ангиотензина II производилось тест-системой иммуноферментного анализа *BCM Diagnostics* (кatalogный номер *S-1188*, фирма поставщик – «БиоХимМак», Россия).

Полученные количественные данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ *Excel* 2010, *IBM SPSS Statistics 17.0 for Windows* с использованием параметрических критериев. Для проверки формы распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде средних значений и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение количественных переменных при множественном сравнении проводили с помощью критерия Уилкоксона, попарное сравнение проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при уровне $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена. Сильными достоверными считались связи $r > 0,7$, при уровне $p < 0,05$.

Методы лечения. Пациенты всех групп получали традиционную курсовую реабилитационную терапию, предусматривающую медикаментозное и немедикаментозное лечение. С целью патогенетического обоснования применения медикаментозной терапии в зависимости от уровня и вида маркера, а так же оценки ее эффективности, пациенты основной группы были подразделены на две подгруппы: подгруппа «стандартной терапии» – больные, получавшие лечение в соответствии с клиническими проявлениями, и подгруппа «патогенетической терапии» – больные, получавшие лечение в соответствии с ведущим на данный момент клиническим синдромом и вариабельностью типа маркера. Медикаментозная терапия была представлена: препаратами оказывающие нейротрофическое и ноотропное действие; препаратами улучшающими общую церебральную гемодинамику и микроциркуляцию;

препаратами снижающие внутричерепную гипертензию; препаратами, нормализующими мышечный тонус; препаратами, уменьшающие гиперкинезы, витаминами группы В. Немедикаментозные методы лечения во всех схемах терапии включали массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры (лекарственный электрофорез, магнитотерапия, озокерито-парафинолечение и др.) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение назначенных схем терапии в исследовании

Группы	I (n)		II (n)		III (n)	
	Патогенетическая терапия	Стандартная терапия	Патогенетическая терапия	Стандартная терапия	Патогенетическая терапия	Стандартная терапия
Возраст (мес.)						
1-3	схема B (n=29)	схема D (n=31)	схема A (n=29)	схема D (n=30)	схема C (n=21)	схема D (n=24)
4-6	схема B (n=32)	схема D (n=31)	схема A (n=29)	схема D (n=31)	схема C (n=26)	схема D (n=25)

Примечание: Схема А: нейропротекторы + препарат в зависимости от ведущего синдрома; Схема Б: вазоактивные препараты + витаминотерапия (фолиевая кислота + витамины группы В) + препарат в зависимости от ведущего синдрома; Схема С: нейропротекторы + вазоактивные препараты (фолиевая кислота + витамины группы В) + препарат в зависимости от ведущего синдрома; Схема Д: стандартная медикаментозное лечение без учета уровня нейробиохимических маркеров

Таблица 3

Критерии тяжести поражения ЦНС у детей в исследовании

Степени тяжести поражения ЦНС	Возрастные группы (мес.)	ШОТБ (%)	ШОТР (%)	Z-оценка (у.е.)	Степень выраженности неврологического дефицита (балл)
легкая	1-3	63±4	58±3	0,9±0,2	25±2
	4-6	62±4	57±2	1,0±0,1	22±1
средняя	1-3	51±6	44±3	1,4±0,1	19±2
	4-6	50±3	43±3	1,5±0,1	17±2
тяжелая	1-3	34±4*	32±3*	1,9±0,1*	12±1*
	4-6	36±3**	31±3**	2,1±0,1	10±2
группа «условно- здоровых»		77±3#	67±4#	0±0,8#	29±1#

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по критерию Уилкоксона между возрастными группами 1-3 месяца, ** – $p \leq 0,05$ по критерию Уилкоксона между возрастными группами 4-6 месяцев,

– $p \leq 0,05$ по критерию Уилкоксона между группами по степени тяжести поражения ЦНС

Результаты и их обсуждение. Дифференциальные критерии (ШОТБ, ШОТР, Z-оценка и баллы неврологического дефицита), на основании которых была установлена степень тяжести поражения ЦНС у пациентов, представлены в табл. 3.

Уровни оптимального течения беременности и родов отражались на степени тяжести поражения нервной системы: у пациентов контрольной группы были выявлены оптимальные уровни ШОТБ и ШОТР, а у детей основной группы – субоптимальные варианты течения, при которых преобладали социальные

факторы (61%) и критерии текущей беременности (28%) матери. При этом уровень ШОТБ и ШОТБ был в 2 раза достоверно ($p \leq 0,05$) выше при легкой степени тяжести поражения ЦНС, чем при тяжелой.

Сравнительный анализ физического развития пациентов в исследовании свидетельствует, что количество пациентов с нормальным значением физического развития по Z-оценке было минимальным (19,8%), и все они соответствовали контрольной группе исследования; а в основной группе было выявлено 136 (32,4%) пациентов с физическим развитием выше или ниже среднего; 143 (34,1%) пациента с низкими и высокими отклонениями физического развития и 57 (13,7%) пациентов с очень низкими и очень высокими отклонениями физического развития. Оценка НПР пациентов по степени тяжести выявила следующую закономерность: от 30 до 27 баллов получили 83 пациента – все они относились к группе «условно здоровых детей». Пациентов (112 детей), набравших от 26 до 22 баллов отнесли к группе с легкой степенью тяжести НПР. При сумме баллов от 21 до 14 баллов установлена средняя степень тяжести НПР – у 118 пациентов, а детей, набравших 13 баллов и менее (96 человек) отнесли к группе с тяжелой степенью НПР.

Стоит отметить, что разделение по возрастам в группе условно здоровых детей не имело практического значения. Таким образом, в ходе проведенного анализа пациентов легкая степень тяжести поражения ЦНС определялась у 122 (36%) детей (1-3 месяца – 60 пациентов, 4-6 месяцев – 62 пациента), средняя степень тяжести поражения ЦНС у 118 (35%) детей (1-3 месяца – 58 пациентов, 4-6 месяцев – 60 пациентов) и тяжелая степень поражения ЦНС – у 96 (29%) детей (1-3 месяца – 45 пациентов, 4-6 месяцев – 51 пациент).

Проведенный корреляционный анализ установил, что степень тяжести поражения ЦНС достоверно ($p \leq 0,05$) коррелировала ($r \geq 0,8$) со степенью выраженности неврологического дефицита, маркерами оптимального течения беременности и родов, а состояние физического развития детей достоверно ($p \leq 0,05$) отражало установленную степень тяжести поражения ЦНС.

Анализ клинических синдромов у пациентов основной группы выявил, что вне зависимости от возраста пациентов частота встречаемости неврологических синдромов нарастала с выявленной степенью тяжести поражения ЦНС: в группе пациентов 1-3 месяца доминировал вне зависимости от степени тяжести синдром двигательных расстройств (встречаемость 58,4%) в сочетании с синдромом повышенной нерво-рефлекторной возбудимости (ПНРВ) (встречаемость 47,6%); при тяжелой степени поражения ЦНС синдром постгипоксического расширения желудочков описан в 26,3% случаев; ведущим неврологическим синдромом возрастной группы 4-6 месяцев являлся синдром двигательных расстройств (встречаемость 34,7%) и задержка психомоторного развития (встречаемость 31,9%) вне зависимости от степени тяжести поражения ЦНС.

Таким образом, на основании полученных результатов оценки дифференциальных критериев

обследования детей, можно сделать вывод о том, что степень тяжести поражения ЦНС обусловлены комплексным сочетанием достоверных ($p \leq 0,05$) изменений параметров в исследовании. Легкое поражение ЦНС формировалось при сочетании степени выраженности неврологического дефицита (НД) – 23 ± 2 балла ($p \leq 0,05$), динамики течения беременности и родов – $62 \pm 4\%$ и $57 \pm 2\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Средняя степень поражения объединяла в себе выраженности НД – 18 ± 3 балла ($p \leq 0,05$), ШОТБ и ШОТР – $51 \pm 3\%$ и $42 \pm 2\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Для тяжелой формы поражения ЦНС была характерна НД в 11 ± 3 балла ($p \leq 0,05$), ШОТБ – $32 \pm 3\%$ ($p \leq 0,05$) и ШОТР – $31 \pm 2\%$ ($p \leq 0,05$). При этом оценка физического развития детей в исследовании по возрастным группам полностью соответствовала выявленной степени тяжести поражения ЦНС: легкая – $1,1 \pm 0,2$ у.е. ($74 \pm 4\%$, $p \leq 0,05$); средняя – $1,5 \pm 0,3$ у.е. ($86 \pm 3\%$, $p \leq 0,05$) и тяжелая – $1,9 \pm 0,3$ у.е. ($93 \pm 2\%$, $p \leq 0,05$).

Анализ клинического диагноза при рождении у пациентов в обследовании позволил установить долевые распределения по типу поражения нервной системы (или его отсутствию): подавляющее большинство (289 пациентов / 69%) имели гипоксически-ишемическое поражение нервной системы, 83 (19%) пациентов не имели данных о поражении головного мозга в анамнезе. Частота встречаемости неврологических синдромов у пациентов 1-3 месяца нарастала с усилением выявленной степени тяжести поражения ЦНС: в первой возрастной группе преобладал синдром ПНРВ (встречаемость 0,68-0,76) в сочетании с доброкачественной внутричерепной гипертензией (встречаемость 0,62-0,68), а в тяжелой степени поражения ЦНС присоединялось расстройство вегетативной нервной системы и нарушение моторного развития (встречаемость 0,42-0,51).

Во второй возрастной группе (4-6 месяцев), помимо набора симптомов, установленных ранее, отмечался синдром нарушения моторного развития, который занимал второе место после ПНРВ по частоте встречаемости (0,48-0,52).

Далее, в табл. 4, представлена общая сравнительная характеристика значений биохимических показателей в исследовании.

У пациентов в возрасте 1-3 месяца значения белка S-100 достоверно возрастили по сравнению с показателями контроля при легкой и средней степени тяжести поражения ЦНС на 48% и 86% соответственно. В возрасте 4-6 месяцев исследуемый маркер имел достоверный стабильно высокий уровень по сравнению с показателями нормы вне зависимости от степени тяжести поражения ЦНС: в среднем на 42-48%. Стоит отметить, что при тяжелой форме поражения ЦНС в первой возрастной группе отмечалось понижение маркера на треть, но эти данные носили недостоверный характер.

Динамика фактора роста нервов в исследовании выглядела следующим образом: если при легкой степени тяжести в первой возрастной группе наблюдалось достоверное повышение уровня на 14%, то в дальнейшем, при утяжелении степени поражения – значения показателя снижались относительно кон-

трольных данных на 10% и 25% соответственно. В возрасте 4-6 месяцев изученный маркер достоверно снижался на 12% только при средней степени тяжести поражения; при легкой и тяжелой – также было отмечено снижение данного показателя ниже нормы, но эти результат не носили достоверного характера.

Таблица 4

Показатели нейробиохимических маркеров в исследовании

возрастные группы (мес.)	биохимические показатели	группа «условно здоровых» ("норма")	группа легкой степени поражения ЦНС	группа средней степени поражения ЦНС	группа тяжелой степени поражения ЦНС
1-3	S-100 (пг/мл)	175,7±19,6	263,7±34,1	348,8±41,2	351,7±36,4*
	NGF (пг/мл)	19,1±2,24	21,36±1,72	15,3±1,83	10,7±1,22*
	ГЦ (мкмоль/мл)	5,23±0,89	7,14±0,52	8,14±0,32	12,1±1,21*
	АТ II (нг/мл)	0,128±0,041	0,136±0,024	0,148±0,019	0,136±0,091
4-6	S-100 (пг/мл)	175,7±19,6	328,9±27,6*	297,6±19,1*	179,3±21,6*
	NGF (пг/мл)	19,1±2,24	16,53±2,67*	10,5±1,17*	8,1±1,44
	ГЦ (мкмоль/мл)	5,23±0,89	8,19±0,24*	10,7±0,86*	16,8±1,9**
	АТ II (нг/мл)	0,128±0,041	0,137±0,018	0,131±0,021*	0,095±0,027*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по t -критерию Стьюдента между возрастными группами, ** – $p \leq 0,05$ по критерию Уилкоксона между группами по степени тяжести поражения ЦНС

Изменения состояния неврологического дефицита и значений нейробиохимических маркеров у детей в исследовании после лечения

Группы по возрасту (мес.)	биохимические маркеры и НД	группа легкой степени поражения ЦНС		группа средней степени поражения ЦНС		группа тяжелой степени поражения ЦНС	
		Терапия 1	Терапия 2	Терапия 1	Терапия 2	Терапия 1	Терапия 2
1-3	НД (балл)	25±1	27±1*	20±1	23±1*	13±1	17±1*
	S-100A1B (пг/мл)	213,3±27,6	165,1±21,4*	312,8±36,9	273,4±32,3*	331,3±34,2	306,6±31,7
	NGF (пг/мл)	24,5±1,97	27,8±2,22*	16,2±1,94	18,3±2,19	11,3±1,28	11,9±1,23
	ГЦ (мкмоль/мл)	7,82±0,57	5,81±0,42*	9,19±0,76	6,11±0,43*	10,7±0,99	7,96±0,98
	АТ II (нг/мл)	0,116±0,017	0,101±0,019*	0,134±0,012	0,122±0,014	0,134±0,089	0,12±0,076
4-6	НД (балл)	21±1	24±1*	16±1	19±1*	11±1	14±1*
	S-100A1B (пг/мл)	299,6±25,1	267,1±22,4*	281,5±18,1	260,6±16,7*	178,1±20,7	165,7±19,8
	NGF (пг/мл)	17,9±2,9	19,8±3,19*	11,1±1,23	11,4±1,27*	8,1±1,37	8,6±1,49
	ГЦ (мкмоль/мл)	10,9±1,12	7,13±0,19*	15,1±1,82	8,59±1,11	22,9±2,6	14,9±1,71*
	АТ II (нг/мл)	0,132±0,016	0,125±0,012*	0,139±0,021	0,114±0,017*	0,11±0,03	0,086±0,021*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по t -критерию Стьюдента между группами по степени тяжести в зависимости от получаемой терапии

Исследование гомоцистеина выявило, что при всех возрастах данный маркер достоверно повышался относительно показателей нормы и степени тяжести поражения ЦНС. Максимальных цифр уровень гомоцистеина достигал при тяжелой форме поражения во второй возрастной группе – достоверно выше нормы почти в 3 раза. Уровень ангиотензина II в исследовании был выше показателей контроля в первой возрастной группе, вне зависимости от степени тяжести. Во второй группе исследования значения ангиотензина II снижались обратно пропорционально степени тяжести.

Таким образом, на основании полученных биохимических маркеров можно сделать вывод, что сис-

темная гипоксия приводила к нарушению метаболизма в нейрососудистом комплексе, вызывая разрушение эндотелиоцитов капилляров за счет нарастающей гипергомоцистинемии, которая через воздействие на альтернативные пути метаболизма ангиотензина II снижает секрецию последнего и приводит к локальным сосудисто-дистрофическим процессам в ЦНС.

Нейроны головного мозга в раннем возрасте (1-3 месяца) пытаются компенсировать дисфункцию микроциркуляторного русла посредством усиления метаболизма в глиальном окружении, что характеризуется повышением S100A1B. В позднем возрастном диапазоне (4-6 месяцев) защитная роль глиального окружения угасает и на первое место выходят метаболические нарушения в синтетическом аппарате самого нейрона, что проявляется ростом NGF-фактора.

Все выше сказанное приводит к тому, что первый возрастной период (1-3 месяца) характеризуется снижением нейрональных потерь и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики неврологического дефицита ребенка, а второй возрастной период (4-6 месяцев) обусловлен нейроцитодистрофией, разрывом синаптических связей, нарушением взаимодействия различных областей мозга, что определяет более широкую клиническую картину неврологических симптомов в этих возрастных группах.

Таблица 5

Результаты изменений нейробиохимических маркеров и степени выраженности неврологического дефицита у детей в исследовании после терапии

Повышение средних баллов при оценке неврологического дефицита, выражющееся в уменьшении неврологической симптоматики, при патогенетической терапии находилось в диапазоне 4-5 баллов, а при стандартной терапии – 2-3 баллов, вне зависимости от степени тяжести поражения ЦНС и возраста пациента.

Патогенетическая терапия приводила к достоверному ($p < 0,05$) снижению нейрососудистых маркеров во всех возрастных группах и при всех формах поражения ЦНС в отличие от стандартной терапии, на которую практически не реагировали нейрососудистые маркеры.

Медикаментозная коррекция нейротрофических маркеров, приводила во всех возрастных группах к активации защитной функции глии (снижению уровня белка S100A1B) и усилиению нейрометаболизма в

белом веществе головного мозга (повышению маркера *NGF*), уменьшая проявление степени тяжести поражения ЦНС. Стандартная терапия не вызывала столь значимой и достоверной положительной динамики нейротрофических маркеров.

Таким образом, патогенетически обоснованный подход к выбору терапии перинатального поражения ЦНС на основе дифференциального анализа биохимических маркеров, позволяет снизить риски развития последствий в возрастной динамике и степени тяжести поражения: ранее (1-3 месяца после рождения) применение вазоактивных препаратов в комплексе с витаминотерапией и синдромальной терапией приводило к нормализации уровней маркеров сосудистого метаболизма (гомоцистеина и АТ II), что, в свою очередь, приводило к восстановлению обменных процессов в нервной ткани (многократное снижение уровня маркеров нейрометаболизма).

Выводы. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что степень тяжести поражения ЦНС достоверно ($p \leq 0,05$) коррелировала ($r \geq 0,8$) с формой клинического синдрома и уровнем оптимального течения беременности и родов. Степень тяжести поражения ЦНС достоверно ($p \leq 0,05$) отражало физическое развитие детей, установленное на основании Z-оценки по ВОЗ (от 0,9 до 2,4 у.е.), встречаемости неврологических синдромов ПНРВ (0,68-0,76), доброкачественной внутричерепной гипертензии (0,62-0,68) и нарушения моторного развития (0,42-0,51). Выявленные достоверные ($p \leq 0,001$) различия уровня маркеров нейропластичности и дисфункции эндотелия у пациентов с различной степенью тяжести последствий перинатального поражения имели выраженную специфичность для каждой возрастной группы: для 1-3 месяца отмечалось нарас-

тание эндотелиальной дисфункции и снижение трофики нейронов мозга пропорционально усилинию степени тяжести поражения ЦНС на фоне повышения компенсаторной функции окружающей нейроглии и снижением риска нейрональных потерь; для 4-6 месяцев было характерно нарастание концентрации нейрососудистых и нейродистрофических маркеров нервной системы. Наибольшие положительные результаты в лечении, связанные со снижением выраженности неврологического дефицита, проявлялись при патогенетическом лечении, основанном на дифференциальном подходе в оценке биохимических маркеров в возрастной динамике. Так, ранее (1-3 месяца после рождения) применение вазоактивных препаратов в комплексе с витаминотерапией и синдромальной терапией приводило к нормализации уровней маркеров сосудистого метаболизма (ГЦ и АТ II), что, в свою очередь, приводило к восстановлению обменных процессов в нервной ткани (снижение уровня маркеров нейрометаболизма – *S100A1B* и *NGF*). При позднем (4-6 месяцев после рождения) лечении пациентов нейропротекторами и вазоактивными препаратами в комплексе с витаминотерапией достоверно ($p \leq 0,05$) маркеры нейрометаболизма (*S100A1B* и *NGF*) никак не реагировали; гомоцистеин и ангиотензин II оставались на уровне исходных показателей до начала терапии, а использование только симптоматической терапии никак не отражалось в вариабельности исследуемых маркеров. Таким образом, патогенетически обоснованный подход к выбору терапии последствий перинатального поражения ЦНС на основе дифференциального анализа биохимических маркеров, позволил снизить риски развития последствий в возрастной динамике и степени тяжести поражения ЦНС.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PATHOGENETIC TREATMENT OF CHILDREN WITH PERINATAL HYPOXIA

O.N. KRASNORUTSKAYA*, V.S. LEDNIOVA*, G.S. GOOSNAYA**

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 12 Studencheskaya Str., Voronezh, 394036, Russia

**City Clinical Hospital № 13, 1/1 Velozavodskay Str., Moscow, 115280, Russia

Abstract. The research purpose was to evaluate the effectiveness of pathogenetically justified therapy of developmental disorders in children the first year of life with perinatal hypoxia on the basis of the analysis neuro-biochemical markers of blood. Materials of the study: 419 patients aged 0 to 6 months were examined, 2 age groups 1-3 and 4-6 months were identified, a physical and psychomotor development of each subject was analyzed. To separate the patients of the main group of the study according to the severity (mild, medium and severe) of the nervous system lesions, a comprehensive approach was used based on the analysis of reproductive and gynecological history of mothers of patients, their somatic health and features of the optimal course of pregnancy and childbirth; score evaluation of neuropsychiatric development of children; analysis of Z-scores of individual physical development of patients (body weight, height, body mass index) according to standard program WHO AnthroPlus. The authors developed the groups of children to pathogenetic and standard therapy of consequences of perinatal lesions of the central nervous system. As a result of the study, a dependence of changes in neuro-biochemical markers on the chosen tactics of treatment, taking into account the pathogenesis of central nervous system damage was found. Thus, early (1-3 months after birth) use of vasoactive drugs in combination with vitamin therapy and syndromic therapy led to the normalization of the levels of markers of vascular metabolism, which, in turn, led to the restoration of metabolic processes in the nervous tissue (reduction of markers of neurometabolism – *S100A1V* and *NGF*). In late (4-6 months after birth) treatment of patients with neuroprotectors and vasoactive drugs in combination with vitamin therapy, markers of neurometabolism were non-reliably; homocysteine and angiotensin II remained at baseline prior to therapy, and the use of only symptomatic therapy wasn't reflected in the variability of the studied markers. Thus, the pathogenetically substantiated approach to the choice the therapy for the effects of perinatal CNS lesions based on the differential analysis of biochemical markers allowed to reduce the risks of consequences in the age dynamics and severity of CNS lesions.

Key words: nerve growth factor, neurological deficit, homocysteine, central nervous system.

Литература / References

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. № 3(2). С. 7–13 / Afanas'eva NV, Strizhakov AV. Ishkhody beremennosti i rodov pri fetoplacentarnoj nedostatochnosti razlichnoj stepeni tyazhesti [Outcomes of pregnancy and childbirth in fetoplacental insufficiency of varying severity]. Voprosy ginekologii, akushershstva i perinatologii. 2004;3(2):7-13. Russian.
2. Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Калмыкова Г.В. Нерешенные вопросы детской неврологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 28 (24-1). С. 5–7 / Balakireva EA, Krasnoruckaya ON, Kalmykova GV. Nereshenyye voprosy detskoy nevrologii. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta [Unresolved issues of pediatric neurology]. Seriya: Medicina. Farmaciya. 2014;28(24-1):5-7. Russian.
3. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. № 1. С. 6–13 / Barashnev YUI. Gipoksiceskaya ehncefalopatiya: gipotezy patogeneza cerebral'nyh rasstrojstv i poisk metodov lekarstvennoj terapii [Hypoxic encephalopathy: hypotheses of the pathogenesis of cerebral disorders and the search for methods of drug therapy]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2002;1:6-13. Russian.
4. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных. // Педиатрия. 2005. № 3. С. 30–35 / Golosnaya GS. Rol' ingibitorov apoptoza v diagnostike i prognozirovaniyu iskhodov perinatal'nyh gipoksicheskikh porazhenij golovnogo mozga u novorozhdennyh [Hypoxic encephalopathy: hypotheses of the pathogenesis of cerebral disorders and the search for methods of drug therapy]. Pediatriya. 2005;3:30-5. Russian.
5. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 2. С. 26–29 / Krasnoruckaya ON, Balakireva EA, Zujkova AA. Ocenna stepeni uchastiya biohimicheskikh markerov perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy u detej [Assessment of the degree of participation of biochemical markers of perinatal damage Central nervous system in children]. Vestnik novyh medicinskikh tekhnologij. 2014;2:26-9. Russian.
6. Красноруцкая О.Н., Леднева В.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, №3. С. 175–179 / Krasnoruckaya ON, Ledneva VS. Kliniko-biohimicheskie pokazateli v diagnostike narusheniya razvitiya detej s posledstvijami perinatal'nogo porazheniya nervnoj sistemy [Clinical and biochemical parameters in the diagnosis of developmental disorders in children with the consequences of perinatal lesions of the nervous system]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2018;97(3):175-9. Russian.
7. Лобанова Л.В. Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных - причины, патогенез, клинико-ультразвуковая диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте: Автореф. дис... докт.мед.наук. И., 2000. 45 с. / Lobanova LV. Gipoksicheskie porazheniya golovnogo mozga u donoshennyh novorozhdennyh - prichiny, patogenez, kliniko-ultrazvukovaya diagnostika, prognoz i takтика vedeniya detej v rannem vozraste: Avtoref. dis... dokt.med.nauk. I., 2000. 45 c. / porazheniya golovnogo mozga u donoshennyh novorozhdennyh - prichiny, patogenez, kliniko-ul'trazvukovaya diagnostika, prognoz i takтика vedeniya detej v rannem vozraste [Hypoxic brain lesions in full-term newborns-causes, pathogenesis, clinical and ultrasound diagnosis, prognosis and management of children at an early age] [dissertation]. I.; 2000. Russian.
8. Мартинчик А.Н. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. № 1. С. 156–160 / Martinchik AN. Retrospektivnaya ocenka antropometricheskikh pokazatelej detej Rossii v 1994-2012 gg. po novym standartam VOZ [Retrospective evaluation of anthropometric indicators of Russian children in 1994-2012 according to the new WHO standards]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015;1:156-60. Russian.
9. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 783 с. / Petruhin AS. Nevrologiya detskogo vozrasta [Pediatric neurology]. Moscow: Medicina; 2004. Russian.
10. Шимченко Е.В., Клещенко Е.И. Нарушения физического развития у детей с различными исходами перинатального поражения головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 1. № 162. С. 142–144 / Shimchenko EV, Kleshchenko EI. Narusheniya fizicheskogo razvitiya u detej s razlichnymi iskhodami perinatal'nogo porazheniya golovnogo mozga [Physical development disorders in children with different outcomes of perinatal brain damage]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2017;1(162):142-4. Russian.
11. Esser S., Lampugnani MG. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells // J. Cell. Sci. 1998. № 111 (13). P. 1853–1865 / Esser S, Lampugnani MG. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. J. Cell. Sci. 1998;111(13):1853-65.
12. Kainer F., Precht H.F.R., Engale H., Einspieler C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus // Early Human Development. 1997. № 50. P. 13–25 / Kainer F, Precht HFR, Engale H, Einspieler C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus. Early Human Development. 1997;50:13-25.
13. Precht H.F.R. Continuity and change in early neural development. In: Precht H, editor. Continuity in neural functions from prenatal to postnatal life // Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Co. 1984. № 94. P. 1–15 / Precht HFR. Continuity and change in early neural development. In: Precht H, editor. Continuity in neural functions from prenatal to postnatal life. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Co. 1984;94:1-15.
14. Precht H.F.R., Einspieler C., Cioni G. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions // Lancet. 1997. № 349. P. 1361–1363 / Precht HFR, Einspieler C, Cioni G. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. Lancet. 1997;349:1361-3.
15. WHO growth reference. WHO AnthroPlus software [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> / WHO growth reference. WHO AnthroPlus software [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
16. M. de Onis. WHO growth standards for infants and young children // Arch. Pediatr. 2009. №16 (1). P. 47–53 / M. de Onis. 2009. WHO growth standards for infants and young children. Arch. Pediatr. 2009;16(1):47-53.

Библиографическая ссылка:

Красноруцкая О.Н., Леднева В.С., Голосная Г.С. Оценка эффективности патогенетического лечения детей, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 26–32. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16251.

Bibliographic reference:

Krasnorutskaya ON, Ledneva VS, Golosnaya GS. Otsenka effektivnosti patogeneticheskogo lecheniya detey, perenessshikh perinatal'nyu gipoksiyu [Evaluation of the effectiveness of pathogenetic treatment of children with perinatal hypoxia]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:26-32. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16251. Russian.

ФЕОХРОМОЦИТОМА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА
(случай из практики)

В.И. ДАИЛЬНЕВ., С.А. ПРИЛЕПА, Т.В. КАРАПЫШ, Е.С. ТУРУЛИНА

*ГУЗ «Тульская областная клиническая больница №2 имени Л.Н. Толстого», ул. Тимирязева, д. 27, Тула, 300000, Россия,
e-mail: svprilepa@mail.ru*

Аннотация. Для феохромоцитомы характерна непредсказуемость и разнообразие клинической картины от полного отсутствия клинической картины до выраженных симптоадреналовых пароксизмов, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза и радикального лечения. На прогноз и течение заболевания значительное влияние оказывают внезапно развивающиеся фатально-сосудистые осложнения. Наиболее опасны и не характерны для молодого возраста: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, кардиогенный шок, тяжелые нарушения ритма с развитием сердечной недостаточности и не управляемой гемодинамики, гипертонической энцефалопатии, расслаивающей аневризмы аорты и ишемического колита, наиболее тяжелым осложнением является катехоламиновый криз. При ведении пациентов с феохромоцитомой особенно важны своевременные диагностика и определение локализации инвазии, размеров опухоли, наличия отдаленного метастазирования, частоты и силы катехоламиновых кризов, способности управлять гипертонией, адекватной специфической подготовки к оперативному вмешательству, радикального удаления опухоли. В данной статье описан случай этапов диагностики и оперативного лечения феохромоцитомы у больного сахарным диабетом молодого трудоспособного возраста с развитием полной ремиссии в послеоперационном периоде и компенсацией сахарного диабета.

Ключевые слова: Феохромоцитома, сахарный диабет, надпочечниковая параганглиома, катехоламиновый криз.

ВОЗ (2004) определяет феохромоцитому как опухоль из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечника, продуцирующую катехоламины, – надпочечниковая параганглиома. По мнению ряда авторов, катехоламинпродуцирующие опухоли, исходящие из мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой хромаффинной ткани, право- мочно называть хромаффиномами, различая среди них доброкачественные (феохромоцитомы) и злокачественные (феохромобластомы) [1]. Впервые заболевание было описано в 1886 году, а в 1912 году термин «феохромоцитома» предложил Pick для обозначения опухолей, клетки которых окрашивались солями хрома в темный цвет. В 1926 году Vaquez и Donzelot клинически установили диагноз хромаффинной опухоли, в том же году в клинике Meuo проведено успешное удаление феохромоцитомы. В России впервые диагностировал феохромоцитому Г.Ф. Ланг в 1940 году. Этот больной был успешно оперирован С.И. Спасокукоцким. В 1949 году Holton впервые продемонстрировал присутствие норэпинефринов в феохромоцитоме, избыток которых лежит в основе ведущих клинических признаков: гипертензии тахикардии [2].

Истинная распространенность хромаффином не установлена, поскольку они встречаются гораздо чаще, чем диагностируются [3]. По мнению одних авторов, частота хромаффином в общей популяции составляет 1 случай на 10 000 населения, однако другие исследователи считают, что заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 000 населения в год [4].

В результате сложного эмбриогенеза феохромоцитома в 90% развивается в мозговом веществе надпочечников, в 10% отмечается вненадпочечниковая локализация. Чаще всего вненадпочечниковые феохромоцитомы располагаются в симпатической цепочке по ходу брюшной аорты (90%), в органе Цукеркандля [5]. Крайне редко феохромоцитомы мож-

но обнаружить в межпредсердной перегородке, почках, простате, мочевом пузыре, стенке кишечника, печени, поджелудочной железе, интраорбитально, то есть во всех органах, где имеются хромаффинные клетки. Вненадпочечниковые феохромоцитомы в 35% случаев бывают злокачественными. Примерно в 90% случаев феохромоцитомы локализуются в одном из надпочечников. В 10% наблюдений опухоли двусторонние. Злокачественные феохромоцитомы составляют 6–10% от общего числа хромаффинных опухолей (при двустороннем поражении – до 30%) [6]. Размеры феохромоцитом достаточно вариабельны от 2,5 до 40 см в диаметре. Вес опухоли не превышает 50–70 грамм, однако встречаются опухоли весом до 3 кг [7].

Для феохромоцитомы характерна непредсказуемость и разнообразие клинической картины, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза. На прогноз и течение заболевания значительное влияние оказывают осложнения, особенно опасные для молодого возраста: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, шок, фатальные нарушения ритма, тяжелая сердечная недостаточность, гипертоническая энцефалопатия, расслаивающаяся аневризма аорты и ишемический колит, наиболее тяжелое осложнение – катехоламиновый криз [8]. Именно поэтому своевременная диагностика и лечение феохромоцитомы являются важной и актуальной задачей.

Представляет внимание следующий **клинический случай**. Пациент А.С.А., 44 года, с 2005 года до 2014 года наблюдался у эндокринолога с диагнозом: Нарушение толерантности к глюкозе в сочетании с пароксизмами артериальной гипертонии. За время наблюдения эпизоды гипергликемии в сочетании с гипертоническими кризами приобрели более прогрессивный характер с ростом показателей глике-

мии и АД с компенсацией показателей гемодинамики и гликемии в межприступный период. В 2014 году во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда диагностирован сахарный диабет 2 типа. В дебюте заболевания назначена инсулинотерапия, затем Диабетон МВ 60 мг/сут. На фоне приема Диабетона МВ впервые возникли гипогликемические состояния в дневное время. С 2015 года Диабетон МВ отменен, назначен Сиофор, затем Глюкофаж лонг 750 мг. С октября 2016 года без сахароснижающей терапии. На этом фоне гликемия 2-10 ммоль/л. Гипогликемии 1-2 раза в неделю, возникают через 2-3 часа после еды. Похудел на 15 кг за 1,5 года при сохраненном аппетите. Из осложнений сахарного диабета ранее диагностирована полинейропатия. С 17.10.2016 по 31.10.2016 года находился на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ «Тульская областная клиническая больница №2 им. Л.Н. Толстого» с диагнозом: Сахарный диабет 2 типа, где впервые по данным клинической картины и обследования (лактат крови – 4,7 ммоль/л, антитела к инсулину – 2,4 ед/мл (норма 0-10), С-пептид – 160 пмоль/л (норма 298-2350), антитела к β -клеткам – 0,53 ед/мл (норма 0,95), антитела к ГАД – 0,72 ед/мл (норма до 1), антитела к инсулину – 2,74 мМЕ/мл (норма 3-28,4)), гликемия на фоне диеты 3,4-4 ммоль/л, заподозрен диагноз: МЭН-синдром: феохромоцитома? Глюкогонома? Рекомендовано было дообследование для уточнения диагноза.

С 20.09.2017 года по 12.10.2017 года проходил лечение в эндокринологическом отделении ФКУЗ «ЦКБ МВД России». По результатам дополнительного обследования, проведенного амбулаторно, выявлено: паратгормон 29,3 пг/мл (норма 9,5-75), метанефрины мочи 129,63 мкг/сут (норма 39-394), норметанефрины мочи – 273,15 мкг/сут (норма 92-934), хромогранин А – 6,2 нмоль/л (норма 0-2), кальцитонин – 2 пг/мл (норма 0-18,2). С 2005 года впервые зарегистрировано повышение АД кризового характера, установлен диагноз АГ с максимальным подъемом АД до 220/140 мм.рт.ст. На фоне приема гипотензивной терапии (Престариум 5 мг, Амлодипин 5 мг, Эспиро 25 мг, Бисопролол 5 мг) адаптирован к АД 110/70 мм.рт.ст.

В анамнезе: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения ФК 3, ПИКС (ОИМ от 13.06.2014), безболевая ишемия миокарда (ЭКГ по Холтеру от 26.04.2017), хроническая аневризма левого желудочка, фиксированный тромб в области левого желудочка (ЭХО КГ от 22.04.2017). Постоянно принимает Сиднофарм 2 мг, Моночинке ретард 50 мг, Клопидогрель 75 мг, Розувостатин 10 мг, Кардиомагнил 75 мг. Кроме того в анамнезе: Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (ДС БЦА от 14.09.2016 – без нарушения кровотока), дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст с цефалией, легкой вестибуло-атаксией, последствиями перенесенного геморрагического инсульта в бассейне правой СМА с легким левосторонним гемипарезом, остеохондроз

шейного и грудного отделов позвоночника. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника.

При объективном исследовании: рост – 175 см, вес – 62 кг, ИМТ – 20,2 кг/м². Телосложение - нормостеническое. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Щитовидная железа не увеличена, мягкая, эластичная. Клинически эутиреоз. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 100/60 мм.рт.ст., пульс – 72 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Пульсация на сосудах стоп сохранена.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования. Во время пребывания в отделении эндокринологии ФКУЗ «ЦКБ МВД России» были проведены исследования: общий анализ крови (табл. 1), биохимический анализ крови (табл. 2), определены показатели гликемии (табл. 3), гормоны щитовидной железы и половой системы (табл. 4).

Таблица 1

Общий анализ крови

Дата	НВ г/л	Лх10 ⁹ /л	тромб	п/я, %	с/я, %	э, %	б, %	лимф, %,	м, %	СОЭ, мм/ч
21.09.17	145	8,7	315	2	56	-	-	38	4	15

Таблица 2

Биохимический анализ крови

Показатель	Дата	
	21.09.17	28.09.17
Общ белок, г/л	70,6	
Альбумин, г/л	46	
Креатинин, мкмоль/л	86,9	
Мочевина, ммоль/л	6,6	
ТГ, ммоль/л	1,05	
Холестерин, ммоль/л	4,17	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33	
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,36	
Индекс атерогенности	2,14	
Билирубин общ, мкмоль/л	8	
Билирубин пр, мкмоль/л	5	
АЛТ, ед/л	34,9	
АСТ, ед/л	46,5	
ЩФ, ед/л	61,5	
ГТТП, ед/л	48,6	
Амилаза, ед/л	71,2	
Мочевая кислота, мкмоль/л	223,4	
Протромбин, %	87,5	
Калий, ммоль/л	5,8	5
Натрий, ммоль/л	141	138
Кальций, ммоль/л	1,37	1,33
С-пептид (N 1,1-5)	1,4	
HB A1c, %	6,7	

Таблица 3

Показатели гликемии

Гликемия, ммоль/л					
Дата/час	8.00	13.00	16.00	22.00	04.00
21.09.17	-	2,5	5,1	4,5	4,9
23.09.17	6,4	7,1	2,7	5	
29.09.17	5,8	6,1	5,7	7,1	
2.10.17	6,9	2,7	4,1	5,1	
5.10.17	6	8,2	4	4,7	
11.10.17	5,9	4,5	4,2	5,1	

Таблица 4

Анализ крови на гормоны

Показатель	Дата	
	21.09.17	22.09.17
ТТГ мМЕ/л (N 0,4-4,0)	2,22	
Пролактин нг/мл		7,09
Фоллитропин, пг/мл		3,78
Лютропин, мМЕ/мл		1,5
Тестостерон, нг/мл		0,86

Анализ крови на опухолевые маркеры не выявил превышения референсных значений исследуемых показателей: PSA – 0,14 нг/мл (N до 4), Ca19-9 – 4,98 У/мл (N до 37), CEA – 6,8 нг/мл (N до 10), AFP – 1,89 нг/мл (N до 15).

Для исключения инсулиномы проводилась проба с голоданием. При проведении пробы возник эпизод гипергликемии до 15,3 ммоль/л, АД повысилось до 160/100 мм.рт.ст., возникли жалобы на учащенное сердцебиение, приливы «жара» к лицу, боли в верхних отделах живота, эмоциональное беспокойство. При приеме плановой гипотензивной терапии, АД в течение 30 минут снизилось до целевого уровня.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1010, реакция – 6,5, эпителий в поле зрения – мало, лейкоциты – в поле зрения 1-2, эритроциты – 0-2 после зрения. Суточный анализ мочи на метанефрины, выявил значимое повышение последних – 14 мкмоль/сут при норме менее 5.

Инструментальные исследования. Электрокардиография: ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 70 в минуту. Рубцовые изменения миокарда левого желудочка, передне-перегородочной и верхушечной области. Признаки аневризмы левого желудочка. Возможно, блокада передней ветки левой ножки пучка Гиса.

Ректосигмоидолоноскопия: патологических изменений со стороны слизистой оболочки не выявлено.

Суточное мониторирование АД: По данным СМАД гипотензивный тип суточной кривой. Отмечаются единичные эпизоды повышения АД до цифр мягкой АГ I ст., в активный период суток преимущественно на фоне физической активности. Индексы гипотензии повышенны. Вариабельность АД высокая. Пульсовое АД в норме. В пассивный период суток отмечается достаточное снижение АД.

Суточное мониторирование ЭКГ: обследование длилось 23 ч. 59 мин. Ночное время (пассивный период) с 23.00 по 7.00. На протяжении всего периода наблюдения зафиксирована экстрасистолия – 89,6%, синусовый ритм – 8,4%, синусовая аритмия – 2%. Частота сердечных сокращений средняя в течение исследования составляла 66 уд/мин, минимальная 46 уд/мин, максимальная 104 уд/мин. Частота сердечных сокращений средняя в активный период 70 уд/мин, минимальная 49 уд/мин, максимальная 104 уд/мин. Частота сердечных сокращения в средняя в пассивный период 55 уд/мин, минимальная 46 уд/мин, максимальная 87 уд/мин. Пауз, свыше 2 сек не выявлено. Интервал PQ

– 120 мс в пределах нормы. Выявлено 91 наджелудочковых экстрасистол, парных 4, ускоренный ритм из AV соединения с частотой сердечных сокращений 86 уд/мин, продолжительностью 10 сек. Выявлено 456 одиночных желудочковых экстрасистол, эпизоды бигеминии максимальной продолжительностью до 1 минуты, желудочковая аллоритмия. Регистрировались эпизоды элевации сегмента ST по 3-м каналам, максимально до 3 мм.

MРТ брюшной полости: показало МР-картину опухоли левого надпочечника, овальной формы с ровными и четкими контурами, размерами 49x33 мм. Образование неоднородной, мягкотканой структуры, с включением мелких кистозных структур (Феохромоцитома? Аденома?). Конкремент желчного пузыря.

ЭГДС: эндоскопическая картина недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагита 0 степени (нейрозивный), эрозивного гастрита (поверхностные эрозии желудка), дуоденогастрального рефлюкса.

Проведены консультации специалистов:

Невролог: Дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени сосудистого генеза с вестибулоатаксическим, цефалгическими синдромами. Последствия геморрагического инсульта в системе правой СМА с легким левосторонним гемипарезом от 21.04.2011. Полинейропатия. Дорсопатия. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника.

Окулист: Миопия средней степени. Сложный миопический астигматизм. Фоновая ангиопатия

Консультация профессора кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. Сеченова Недосуговой Л.В.: Феохромоцитома левого надпочечника.

Больной выписан для дальнейшего лечения в I-ом хирургическом отделении ГКГ МВД России с **диагнозом:**

Основной диагноз: Феохромоцитома левого надпочечника.

Осложнения: Сахарный диабет. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7%. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей. Артериальная гипертония 3 ст, риск 4.

Сопутствующий: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения ФК 3. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ от 13.06.2014). Нарушение ритма сердца по типу наджелудочковой, желудчковой экстрасистолии. НК 1. Хроническая аневризма левого желудочка. Фиксированный тромб в области левого желудочка. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени сосудистого генеза с вестибулоатаксическим, цефалгическими синдромами. Последствия геморрагического инсульта в системе правой СМА с легким левосторонним гемипарезом от 21.04.2011. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Эрозивный гастрит. Хронический калькулезный холецистит в стадии ремиссии. Хронический простатит, ремиссия. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника.

В хирургическом отделении ГКГ МВД России по результатам повторного МРТ органов брюшной полости подтверждена опухоль левого надпочечника – феохромоцитома. Больному проведено хирургическое лечение в объеме *лапароскопической эпинефрэктомии* слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж брюшной полости извлечен на 1-е сутки после операции. Швы сняты. Заживление первичным натяжением. Специфическое лечение показано не было.

Результаты гистологического исследования показали, что опухоль имела композитную структуру: сочетание феохромоцитомы с параганглиомой.

Рекомендовано наблюдение эндокринолога, хирурга в амбулаторном порядке.

При контрольном осмотре в послеоперационном периоде пациент перестал отмечать пароксизмы артериальной гипертонии, появление приступов тахикардии с подъемом показателей гликемии. АД – 120/70 мм.рт.ст, ЧСС – 70 в минуту, гликемия 5 ммоль/л натощак и 8 ммоль/л через 2 часа после еды на фоне приема Траженты 5 мг. Контрольное гормональное исследование не выявило повышение метанефрина и норметанефрина суточной мочи выше референсных значений. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 74 в минуту, ЭОС в норме. Ишемические изменения отсутствуют.

Заключение. При ведении пациентов с феохромоцитомой особенно важны своевременные диагностика и определение локализации опухолевого процесса. Прогноз феохромоцитомы как новообразования зависит от локальной инвазии, размеров опухоли, наличия отдаленного метастазирования, частоты и силы катехоламиновых кризов, способности управлять гипертонией [9].

Радикальным методом лечения феохромоцитомы является хирургическое удаление опухоли (адренэктомия). Оперативные вмешательства по поводу феохромоцитомы относятся к разряду наиболее сложных. При наличии у больного неоперабельной опухоли проводится радиоизотопное лечение метиодбензилгуанидином в больших дозах или комбинированное лечение радиоизотопными и химиопрепаратами. Учитывая, что операционная летальность составляет 3% и более, особое внимание необходимо уделять правильной предоперационной подготовке больных. Предоперационная подготовка включает в себя нормализацию артериального давления и других гемодинамических показателей. Для снятия пароксизмов, нормализации артериального давления и купирования тахикардии назначают сочетание α -адреноблокаторов (Феноксибензамин, Тропафен, Фентоламин) и β -адреноблокаторов (Пропранолол, Метопролол). При развитии гипертонического криза показано введение Фентоламина, Нитропруссида натрия [10].

В послеоперационном периоде основной задачей является стабилизация артериального давления не ниже 100/60 мм.рт.ст, что достигается введением больших доз глюкокортикоидов и инфузий растворов, поддерживающих адекватный ОЦК.

Таким образом, следует полагать, что пациенты, успешно прооперированные по поводу феохромоцитомы, нуждаются в длительном динамическом наблюдении и лечении у кардиолога, которое должно быть направлено в первую очередь на коррекцию артериального давления. В случае радикального удаления опухоли и отсутствия гормонально-активных метастазов прогноз, как правило, благоприятный.

PHEOCHROMOCYTOMES IN ENDOCRINOLOGY PRACTICE

V.I. DAILNEV, S.A. PRILEPA, T.V. KARAPYSH, E.S. TURULINA

State health institution "Tula regional clinical hospital №2 named after L.N. Tolstoy", svprilepa@mail.ru

Abstract. Pheochromocytoma is characterized by unpredictable and diverse clinical picture: from a complete absence of clinical manifestations to severe sympathoadrenal paroxysms. It makes diagnosis and radical treatment very difficult. Fatal cardiovascular complications that suddenly develop have a significant effect on the prognosis and course of the disease. The most dangerous of them and not typical for young people are myocardial infarction, cerebral circulation disorder, cardiogenic shock, severe rhythm disturbances with the development of heart failure and uncontrolled hemodynamics, hypertensive encephalopathy, dissecting aortic aneurysm and ischemic colitis, the most serious complication is catecholamine crisis. For the patients with pheochromocytoma, timely diagnosis and localization of the tumor process are of great importance. The prognosis for a patient with pheochromocytoma depends on the localization of the invasion, the size of the tumor, the presence of distant metastasis, the frequency and severity of catecholamine crises, the ability to manage hypertension, adequate specific preparation for surgery and radical removal of the tumor. This article describes the case of the stages of diagnosis and surgical treatment of pheochromocytoma in a young working-age patient with diabetes with the development of complete remission in the postoperative period and compensation of diabetes mellitus.

Key words: pheochromocytoma, diabetes mellitus, adrenal paraganglioma, catecholamine crisis.

Литература / References

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 495 с. / Ametov AS. Izbrannye lekcii po ehndokrinologii [Selected lectures on endocrinology]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2009. Russian.

2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 752 с. / Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Differencial'naya diagnostika i lechenie ehndokrin-

nyh zabolevanij [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008. Russian.

3. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина, 2000. 568 с. / Bolezni organov ehndokrinnoj sistemy: rukovodstvo dlya vrachej. Pod redakciej I.I. Dedova [Diseases of the endocrine system: a guide for doctors. Edited by I.I. Dedov]. Moscow: Me-dicina; 2000. Russian.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2007. С. 189–191 / Dedov II, Mel'nicenko GA, Fadeev VV. EHndokrinologiya [Endocrinology]. Moscow; 2007. Russian.

5. Егоров И.В. Феохромоцитома: ускользающая болезнь // Газета Мед. Вестник. 2011. № 13–14. С. 554–555 / Egorov IV. Feohromocitoma: uskol'zayushchaya bolezn' [Pheochromocytoma: an elusive disease]. Gazeta Med. Vestnik. 2011;13–14:554–5. Russian.

6. Клиническая эндокринология: руководство для врачей / под ред. Е.А. Холодовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 736 с. / Klinicheskaya ehndokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Pod redakciej E.A. Holodovoj [Clinical endocrinology: a guide for physicians. Edited by E. A. Cold]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011. Russian.

7. Панкiv В.И. Феохромоцитома, этиология, патогенез, диагностика, клинические особенности, лечение //

Международный эндокринологический журнал, симпозиум. 2011. Т. 8 (40). С. 17–21 / Pankiv VI. Feohromocitoma, ehtiologiya, patogenez, diagnostika, klinicheskie osobennosti, lechenie [Pheochromocytoma, etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment]. Mezhdunarodnyj ehndokrinologicheskij zhurnal, simpozium. 2011;8(40):17–21. Russian.

8. Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т. / В.Л.Баранов [и др.]; под ред. С.Б. Шустова. – СПб.: СпецЛит, 2011. Т.1: Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. 400 с. / EHndokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej: v 2 t.. VL Baranov [i dr.]; pod red. S.B. SHustova. SPb.: SpecLit; 2011. T.1: Zabolevaniya gipofiza, shchitovidnoj zhelezy i nadpo-chechnikov. Russian.

9. Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. 1915–1942 / Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99:1915–42.

10. Martucci V. L., Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management and treatment // Curr. Probl. Cancer. 2014. Vol. 38. P. 7–41 / Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management and treatment. Curr. Probl. Cancer. 2014;38:7–41.

Библиографическая ссылка:

Даильнев В.И., Прилепа С.А., Карапыш Т.В., Туруллина Е.С. Феохромоцитома в реальной практике эндокринолога (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 33–37. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16296.

Bibliographic reference:

Dail'nev VI, Prilepa SA, Karapыш TV, Turulina ES. Feokhromotsitoma v real'noy praktike endokrinologa (klinicheskiy sluchay [Pheochromocytomes in endocrinology practice]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:33–37. Russian. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16296. Russian.

ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ УБОРКИ УЛИЦ НА РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

М.Л. ЧАХНАШВИЛИ*, Д.В. ИВАНОВ**

*ООО ССМЦ №1 "Клиника Семейная", ул. Садовая-Каретная, д. 8, стр 6, Москва, 127006, Россия

**Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия,
e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Аннотация. Большая часть территории Российской Федерации находится в широтах, где снежный покров держится до 6 месяцев в году. Соответственно становится актуальна проблема уборки снежных масс для поддержания жизнеобеспечения населенных пунктов и соответственно профилактика травматизма и заболеваемости населения. В крупных городах поддержание чистоты в зимний период года становится чрезвычайно актуальным по сравнению с сельской местностью, где проведение нерегулярной уборки улиц и дорог от снега не является столь фатальным на организацию жизнедеятельности населения. Для решения вопроса по очистке улиц и тротуаров используются не только механические методы, но и применение химических реагентов. Отмечено, что в последние годы прогрессивно увеличивается количество первичной обращаемости в поликлиники к педиатрам для получения помощи детям дошкольного возраста с выраженным катаральными явлениями, которые по клинической картине соответствуют аллергической патологии. В оригинальной статье представлены клинические случаи возникновения не только аллергических поражений назо-фарингиальной области, но и химических дерматитов после попадания реагентов. Показана статистика обращаемости, патогенез развития и взаимосвязи с дальнейшим развитием и усугублением поллинозов.

Ключевые слова: аллергия, заболеваемость, противогололедные реагенты, дети дошкольного возраста.

Российская Федерация является самой большой в мире по территории и занимает часть Европы и Азии. Преимущественно находится в северной и северо-восточной части материка. Среднегодовая температура воздуха в России составляет -5°C . В Центральном Федеральном Округе среднее значение температуры в январе составляет около -10°C . Высота снежного покрова за зимние месяцы в среднем 90 см [1]. При отсутствии регулярных мероприятий по уборке снежных масс во всех городах центральной части России жизнь была бы полностью парализована, увеличилось количество заболеваемости, смертности и случаев травматизма. Самым эффективным методом удаления снега является механическая уборка. Однако в последнее время значительно увеличивается использование химических реагентов на улицах крупных городов России и особенно в Москве. Основные реагенты, которые были закуплены для уборки дорог и улиц в основном на основе композиции хлористого кальция с другими хлоридами (натрия и калия), а также композиции карбоната кальция (мраморный щебень), формиата натрия (соль муравьиной кислоты).

Цель исследования – оценка влияния химических реагентов для уборки улиц на развитие аллергии у детей дошкольного возраста.

Таблица

Первичная обращаемость детей дошкольного возраста

Обращаемость	Годы		
	2016	2017	2018
Первичная обращаемость	864	936	1080
- катаральные явления аллергического характера	302	374	546
Соотношение в структуре обращаемости	34,95%	39,96%	50,56%

Материалы и методы исследования. Анализ данных проводился на основе первичной обращаемости в частные поликлиники сети семейных медицинских центров «Клиника Семейная». Выборка

сделана за период ноябрь–декабрь последних 3 лет. Сводные данные представлены в табл. Средний возраст пациентов $4,35 \pm 1,28$ лет. Количество пациентов, включенных в исследование составило 2880 человек. Из них мальчики – 1486 (51,6%), девочки – 1394 (48,4%). Пациенты с катаральными явлениями аллергического характера – 1222 ребенка, причем мальчиков – 770 (63,01%), а девочек – 452 (36,99%).

Ниже приведены типичные клинические случаи.

Мальчик Р, 4 года. На приеме с мамой. Получено информированное добровольное согласие на проведение осмотра. Жалобы на кашель, затруднение дыхания, заложенность носа. Жалобы появились остро, накануне вечером во время прогулки на улице, катания на санках. Дома состояние несколько улучшилось, одышка уменьшилась, однако появился навязчивый кашель. Температура не поднималась. Анамнез жизни: От 2-й физиологической беременности, 2-х самостоятельных родов в срок, с массой 3450, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 9-9 б. На грудном вскармливании до 18 мес. Привит по возрасту в полном объеме по национальному календарю прививок. Травм и операций не было. Детские инфекции – не болел. Аллергоанамнез не отягощен. Семейный анамнез – у бабушки хронический аутоиммунный тиреоидит, у папы миопия. Объективно: состояние удовлетворительное. Температура 36.7°C . Выраженное затруднение носового дыхания. Кожные покровы чистые, обычной окраски, без аллергической и инфекционной сыпи, тургор тканей удовлетворительный. Видимые слизистые чистые, зев спокоен, миндалины без налета, по задней стенке глотки стекает небольшое количество слизи. Периферические л/у не увеличены. Аускультативно в легких жесткое дыхание, выдох удлинен, сухие свистящие хрипы в нижних отделах в конце выдоха. ЧД 35 в 1 минуту. Тоны сердца громкие, ритм правильный, ЧСС 102 в 1 минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень по реберному краю, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологи-

ческих примесей. Мочеиспускание б/б, мочится достаточно. Диагноз: бронхообструктивный синдром. Проведено обследование. Функция внешнего дыхания: снижение ОФВ1 до 65%, проба с вентолином положительная, Общий анализ крови – норма (*Hb* 124, *RBC* 4,2, *MCHC* 0,88, *PLT* 320, *ESR* 9, *WBC* 8,8, *GRA* 45, *EOS* 6, *BAS* 1, *LYM* 48), Риноцитограмма – э – 6, л – 25, *IgE* общ – 45. Назначено лечение. Результат – положительная динамика.



Рис. Снимок левой кисти ребенка 2 г. 4 мес., после контакта со снежными массами на улице. Снимок сделан сразу после возвращения с прогулки

Мальчик Д, 2 г. 4 мес. На приеме с мамой. Получено информированное добровольное согласие на проведение осмотра. Жалобы на высыпания на кистях рук. Жалобы появились за несколько часов до визита в поликлинику, на прогулке, ребенок играл в песочнице со снегом. Анамнез жизни: От 1-й физиологической беременности, 1x родов в срок путем планового кесарева сечения (клинически узкий таз, крупный плод), с массой 4450, рост 56 см, оценка по шкале Апгар 9 - 9 б. На грудном вскармливании до 2 л 2 мес. Прикорм с 6-ти мес., переносил хорошо. Привит по возрасту в полном объеме по национальным календарем прививок + дополнительно имеет вакцинацию против ветряной оспы дважды, против менингококковой инфекции (Менактра) дважды. Летом этого года на Кипре дважды привит Бексеро. Травм и операций не было. Детские инфекции – не болел. Аллергоанамнез не отягощен. Семейный анамнез – со слов не отягощен. Объективно: Состояние удовлетворительное. Температура 36,7 °C. Кожные покровы на теле, лице и нижних конечностях чистые, обычной окраски, без аллергической и инфекционной сыпи, тургор тканей удовлетворительный. На кистях рук и по ходу лучезапястных суставов яркая гиперемия, отечность, кожные покровы гипертонированы, чувствительны при прикосновении. Видимые слизистые чистые, зев спокоен, миндалины без налета. Периферические л/у не увеличены. Аускультативно в легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. ЧД 26 в 1 минуту. Тоны сердца громкие, ритм правильный, ЧСС 108 в 1 минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень по реберному краю, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологических примесей. Мочеиспускание б/б, мочится достаточно. Диагноз: контактный дерматит (вызванный контактом с реагентами???) Химический ожог? Проведено обследование. Консультация аллерголога, дерматолога – аллергический контактный дерматит, вызванный кон-

тактом с химическим веществом. Назначено лечение. Результат – положительная динамика. Снимок руки пациента при возвращении с улицы представлен на рис.

Мальчик К, 7 лет. На приеме с мамой. Жалобы на подкашливание, в основном при форсированном выдохе, заложенность носа. Анамнез: 2 недели назад началось ощущение затрудненного вдоха на улице, сходили к кардиологу был поставлен диагноз, астено-невротический синдром, функционально двусторчатый аортальный клапан. На этом фоне присоединился трахеит, кашель, на рентгенограмме без патологии. ОАК эозинофилия. В анамнезе поллиноз, получает Сталораль «Аллерген пыльцы березы» в максимальной дозе, мама отмечает выраженное ухудшение рееспираторных симптомов на фоне использования антигололедных реагентов каждую зиму, в этом году особенно ощутимо. Общее состояние: удовлетворительное, температура 36,7 °C. Костно-мышечный аппарат: без особенностей. Кожные покровы: чистые, без инфекционной и аллергической сыпи, тургор тканей удовлетворительный. Видимые слизистые: чистые, зев спокоен, миндалины норма по задней стенке глотки стекает слизь. Язык: – чистый. Лимфатические узлы: не пальпируются. Пульс: 78 уд./мин. Аускультация сердца: тоны сердца громкие, ритм правильный, sistолический шум на верхушке сердца. Аускультация легких: дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипов нет. Физиологические отравления: Стул регулярный, без патологических примесей. Дефекация безболезненная. Мочеиспускание безболезненное. Диагноз МКБ-10: J30.3 Другие аллергические риниты. Клинический диагноз: Круглогодичный аллергический ринит. Синдром постназального затека. Рекомендации: Режим амбулаторный. Нос – смывать слизь солевыми растворами по требованию, затем тщательная аспирация. Обсудить с аллергологом применение топических ГКС в нос.

Результаты и их обсуждение. При анализе первичной обращаемости детей дошкольного возраста в поликлиники в зимние месяцы с катаральными явлениями – по клинической картине, соответствующей аллергической реакции, отмечено, что за 3 года количество пациентов возросло практически на 80% с 302 до 546 человек. Среди пациентов преобладают мальчики 63,01%. Вероятнее всего это связано с более активным поведением во время прогулки и большим временем контакта со снежными массами, пропитанными противогололедным реагентом. Как правило, предъявляемые жалобы достаточно типичны и, в основном, сводятся к заложенности носа с выраженной ринореей, першению в горле, непродуктивному кашлю, затруднению дыхания. Практически все пациенты, которые первично обращаются за помощью не имеют отягощенного аллергологического анамнеза, у родственников также не отмечено аллергии в анамнезе. Характерно, что в клиническая картина дает положительную динамику при смене места жительства, выезде за пределы Москвы, даже на несколько дней. Как правило, все катаральные явления начинают резко уменьшаться в течение нескольких суток. В последнее время стали появляться обращения детей с проявлениями контактного дерматита после контакта со

снежными массами. В терапии у таких пациентов, при сочетании с поражением дыхательных путей – использовались ингаляционные кортикоステроиды, бронхолитики, антигистаминные препараты. Используемые в качестве реагентов композиты на основе хлористого кальция с хлоридом натрия, хлоридом калия или формиатом натрия, а также композиции карбоната кальция в небольшим дозировках, при кратковременном воздействии – не оказывают патогенного влияния на человеческий организм. Однако количество реагентов, которое используется для растворения снежного покрова явно превышает все допустимые нормы в десятки раз. При детальном анализе отчетливо прослеживается их патогенное действие на организм человека. В частности, формиат натрия это химическое соединение с формулой $HCOONa$, побочный продукт производства пентаэритрита. Используется как восстановитель в органическом синтезе, а также в качестве противоморозной добавки в производстве строительных конструкций, в кожевенной промышленности, как агент в преддубильных операциях, как сырье в производстве муравьиной кислоты. Имеет уровень опасности 3, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [4] и СанПиН 2.1.4. 1074-01 [5], относит его к умеренно опасным веществам. Летальная доза таких веществ при попадании на кожу составляет 501-2500 мг/кг, а при попадании в желудок – 151-5000 мг/кг. Предельно допустимая концентрация в атмосфере до 10 мг/м³, коэффициент возникновения ингаляционного отравления при температуре 20 градусов по шкале Цельсия от 3 до 30. Такой показатель был установлен в ходе экспериментов над лабораторными мышами. Зона острого действия составляет 18-54, зона хронического действия – 5-2,5, биологического действия – от 10 до 100 метров. Наиболее опасен для верхних дыхательных путей и слизистых оболочек, при попадании вызывает раздражение. Обладает время и доза-зависимым эффектом. Основной механизм его повреждающего действия – увеличение цитотоксичности и усиление аутофагии иммунокомпетентными клетками. Цитотоксичность опосредована активацией JNK-сигнального пути, который приводит к активации капсазо-зависимого апоптоза клеток пораженных тканей и органов [2,6-8].

Реагенты начинают вступать во взаимодействие не только с снежными массами или ледовой коркой, но также с большим количеством веществ, которые образуются в результате эксплуатации автомобильного транспорта, в частности, маслами, незамерзающими жидкостями, парами бензина, резиной покрышек и т.д., что приводит к возникновению новых, в настоящее время не полностью изученных

химических соединений. Наиболее опасным становится не столько реагент в твердой форме, сколько реагенты в жидкой фазе или аэрозоли. В результата первичного контакта со слизистой бронхов происходит местный воспалительный процесс, сопровождающийся отеком слизистой, усилением катарального отделяемого в виде мокроты, что приводит к уменьшению просвета бронхов, нарушению дыхания, появлению клинической картины бронхобструкции. Однако, патогенное воздействие на организм ребенка не заканчивается с зимним периодом. Вместе с таянием и сходом снега патогенные химические соединения попадают в почву и, находясь в поверхностных слоях, остаются на тротуарах, асфальте и во время весенне-летнего периода вместе с пылью попадают в дыхательные пути, таким образом повышая сенсибилизацию ребенка. Воспалительный процесс приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки, кожи, что, в свою очередь, способствует проникновению в организм других аллергенов и развитию полисенсибилизации. Отек слизистой носоглотки и бронхов создает условия для репликации вирусов и размножений бактерий, что приводит к усилению воспалительного процесса с клинической картиной вирусного или бактериального воспаления. Несмотря на то, что только начинают появляться работы по оценке влияния противогололедных реагентов на состояние здоровья человека [3], крупных исследований в данной области не проводится. Не исследованы возможные тератогенные эффекты. Очевидно, что аллергизация детей дошкольного возраста начинается с первых прогулок в зимний промежуток времени. Отсутствие принятия мер по решению данного вопроса приведет к увеличению количества больных детей с выраженным аллергическими реакциями и поллинозами, что безусловно будет оказывать как прямой, так и косвенный негативный эффект на социально-экономическую обстановку.

Выводы:

1. В последние годы в Москве увеличивается количество детей дошкольного возраста в зимний период года с катаральными явлениями по клинической картине соответствующей аллергическим заболеваниям.
2. За последние 3 года отмечена отчетливая тенденция по увеличению первичной обращаемости в поликлиники, которая возрастает в периоды активного использования противогололедных реагентов.
3. Необходимо дальнейшее расширенное изучение влияния противогололедных реагентов на организм человека и оценки их негативных эффектов.

EFFECT OF THE USE OF CHEMICAL REAGENTS FOR STREETS CLEANING ON THE DEVELOPMENT OF ALLERGY IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

M. L. CHAKHNASHVILI*, D.V. IVANOV**

*OOO SSMTS №1 "Clinica Semeinaya", Sadovaya-Karetnaya Str., 8\6, Moscow, 127006, Russia

**Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia, e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Abstract. Most of the territory of the Russian Federation is located in the latitudes where the snow cover lasts up to 6 months a year. Accordingly, the problem of cleaning the snow masses to maintain the sustenance of settlements and prevention of injuries and

morbidity of the population becomes urgent. In large cities, maintaining cleanliness during the winter period of the year becomes extremely relevant compared to rural areas, where carrying out irregular cleaning of streets and roads from snow is not so fatal for the organization of vital activity of the population. To solve the problem of cleaning streets and sidewalks, not only mechanical methods are used, but also the use of chemical reagents. It is noted that in recent years, the number of primary referrals to clinics to pediatricians is progressively increasing in order to receive assistance for children of preschool age with severe catarrhal phenomena, which in the clinical picture correspond to allergic pathology. The original article presents clinical cases of not only allergic lesions of the nasopharyngeal region, but also of chemical dermatitis after ingestion of reagents. The statistics of primary visit in the clinic, developmental pathogenesis and interrelations with further development and aggravation of pollinosis are shown.

Key words: allergy, sickness rate, anti-icing agents, children of preschool age.

Литература / References

1. Бирман Б.А., Бережная Т.В., Голубев А.Д. Основные погодно-климатические особенности Северного полушария Земли. Изд-во: ФГБУ «Гидрометцентр России», 2018. 64 с. / Birman BA, Berezhnaya TV, Golubev AD. Osnovnye pogodno-klimaticheskie osobennosti Severnogo polushariya Zemli [The main weather and climatic features of the Northern hemisphere]. Izd-vo: FGBU «Gidrometcentr Rossii»; 2018. Russian.
2. Бондарь С.С., Терехов И.В. Взаимосвязь активности каспазы-3, регуляторов апоптоза и аутофагии у практически здоровых молодых лиц под влиянием низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-5.pdf> (дата обращения 05.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16105 / Bondar' SS, Terekhov IV. Vzaimosvyaz' aktivnosti kaspazy-3, regulyatorov apoptoza i autofagii u prakticheskikh zdorovykh molodykh lic pod vliyaniem nizkointensivnogo izlucheniya chastotoj 1 GGc [Interrelation of caspase-3 activity, apoptosis regulators and autophagia in practically healthy young peoples under the influence of low-intensive radiation of frequency 1 GHZ]. Vestnik novyh meditsinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jul 05];4[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16105.
3. Водянова М.А., Ушакова О.В., Донерьян Л.Г., Евсеева И.С. Проблема применения и оценки противогололедных препаратов в условиях мегаполисов // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. / Vodyanova MA, Ushakova OV, Doner'yan LG, Evseeva IS. Problema primeneniya i ocenki protivogololednyh preparatov v usloviyah megapolisov [The problem of application and evaluation of anti-icing drugs in Metropolitan areas]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2018;5. Russian.
4. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности / GOST 12.1.007-76 occupational safety standards System. Harmful substance. Classification and General safety requirements. Russian.
5. СанПиН 2.1.4.1074-01 "Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных сис-
- тем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения" (с изменениями на 2 апреля 2018 года) / SanPiN 2.1.4.1074-01 "Drinking water. Hygienic requirements to water quality of centralized drinking water supply systems. Quality control. Hygienic requirements for safety of hot water supply systems" (as amended on April 2, 2018). Russian.
6. Терехов И.В., Зилов В.Г., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Состояние рецепторных сигналов сигнального пути в агранулоцитах цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. 93 (3). С. 23-28. DOI: 10.17116/kurort2016323-28 / Terekhov IV, Zilov VG, Bondar' SS, Hadarcev AA. Sostoyanie receptornyh signalov signal'nogo puti v agranulocitah cel'noj krovi rekonalvescentov vnebo'l'ichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [The state of signal pathway receptor signals in whole blood agranulocytes of convalescent community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2016;93(3):23-8. DOI: 10.17116/kurort2016323-28. Russian.
7. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737-741 / Terekhov IV, KHadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebo'l'ichnoj 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.
8. Wang Y., Xu S.L., Xu W.J., Yang H.Y., Hu P., Li Y.X. Sodium formate induces autophagy and apoptosis via the JNK signaling pathway of photoreceptor cells.// Mol Med Rep. 2016. Vol. 13, №2. P. 1111–1118 / Wang Y, Xu SL, Xu WJ, Yang HY, Hu P, Li YX. Sodium formate induces autophagy and apoptosis via the JNK signaling pathway of photoreceptor cells. Mol Med Rep. 2016;13(2):1111-8.

Библиографическая ссылка:

Чахнашвили М.Л., Иванов Д.В. Влияние использования химических реагентов для уборки улиц на развитие аллергии у детей дошкольного возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 38–41. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16329.

Bibliographic reference:

Chakhnashvili ML, Ivanov DV. Vliyanie ispol'zovaniya khimicheskikh reagentov dlya uborki ulits na razvitiye allergii u detey doshkol'nogo vozrasta [Effect of the use of chemical reagents for streets cleaning on the development of allergy in children of preschool age]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:38-41. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16329. Russian.

МИНИИНАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

А.В. МАМОШИН^{*}, **

^{*}ФГБОУ ВО Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
ул. Комсомольская, д. 25, Орёл, 302026, Россия

^{**}БУЗ Орловской области Орловская областная клиническая больница, Бульвар Победы, д. 10, Орёл, 302028, Россия,
e-mail: dr.mamoshin@mail.ru

Аннотация. Цель исследования. Найти новые подходы к выбору лечебно-диагностической тактики у больных острым деструктивным панкреатитом. *Материалы и методы.* В данной статье рассматриваются современные мининазивные методы диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита и его осложнений. Описаны такие перспективные методики диагностики, как мининазивная многочастотная биоимпедансометрия, кристаллография. Применялись различные по объему контролируемые мининазивные вмешательства в определенной последовательности в зависимости от клинико-морфологической формы патологического процесса. Перспективным направлением в развитии мининазивных методов при деструктивном панкреатите представляется эндокавитальное ультразвуковое исследование. *Результаты.* У больных, поступивших в клинику, наблюдались различные клинические формы течения острого деструктивного панкреатита. Обращала на себя внимание зависимость выраженности и характера клинической картины заболевания от фазы патологического процесса. Так, на ранних стадиях деструктивного процесса превалировали признаки ферментной токсемии (83,7%). Клиническая картина более позднего периода заболевания характеризовалась развитием гнойно-септических осложнений (95,2%). Изменения в общем анализе крови были вспомогательными признаками заболевания. В биохимическом анализе крови мы определили дисфункцию поджелудочной железы и печени. *Выводы.* Мининазивная многочастотная биоимпедансометрия, кристаллография и эндокавитальное ультразвуковое исследование являются перспективными направлениями в разработке малоинвазивных методов диагностики деструктивного панкреатита.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, мининазивные вмешательства, мининазивная биоимпедансометрия, кристаллографический метод, эндокавитальное ультразвуковое исследование.

Введение. Острый панкреатит является одной из важнейших проблем неотложной хирургии органов брюшной полости и является одним из потенциально фатальных заболеваний с широкой вариацией клинических форм и разнообразных местных, а также системных осложнений, которые с современных позиций рассматривают как этапы эволюции единого патоморфологического процесса, протекающего в условиях эндогенного инфицирования. Это обусловлено, прежде всего, неуклонным ростом заболеваемости, увеличением частоты осложнений и высокой летальностью [16]. Высокую актуальность проблеме придают случаи развития его деструктивных форм, наблюдающиеся в 5-30%, среди которых от 40% до 80% случаев имеется инфицированная форма *острого деструктивного панкреатита* (ОДП) [2,3,13,16,19]. В структуре летальности при острой хирургических заболеваниях органов брюшной полости ОДП занимает ведущую позицию. При ОДП летальность составляет 20-45% без дифференциации клинических форм, достигая при инфицированном панкреонекрозе 85%, а при фульминантном течении заболевания – 100% [2].

Различная степень распространенности некротического поражения поджелудочной железы и разных отделов забрюшинной клетчатки, а также факт их инфицирования определяют многообразие вариантов хирургической тактики. Анализ литературы позволяет признать, что клиника не располагает четкими критериями и методами дифференциального диагноза клинико-морфологических форм ОДП и его постнекротических осложнений. Ни один из

существующих сегодня методов диагностики сам по себе, не может быть признан абсолютно точным для раннего распознавания панкреонекроза и его осложнений. Следовательно, требуется комплексный подход в диагностике данного заболевания с учетом клинических и лабораторных данных, ультразвуковой томографии (УЗТ), лапароскопии, рентгенологических методов исследования, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии [2,3,13]. По нашему мнению, для ранней дифференциальной диагностики экссудативных образований, осложняющих течение ОДП, общепринятые методики обследования могут быть эффективно дополнены методом клиновидной дегидратации аспираата, полученного при проведении мининазивных вмешательств под контролем УЗИ и РТВ и мининазивной многочастотной биоимпедансометрией, способной во время проведения мининазивной манипуляции в режиме реального времени определить состояние метаболизма зоны деструкции [1]. В настоящее время вопрос о выборе оптимальных вариантов хирургического лечения больных ОДП остается открытым. Это касается определения показаний к операции, сроков хирургического пособия, последовательности применения транскутанных, лапароскопических и лапаротомных методик. Неуклонный рост заболеваемости ОДП и высокая летальность при инфицированных формах заставляют клиницистов искать новые подходы к выбору лечебной тактики у этой категории пациентов [15]. Одним из перспективных направлений улучшения результатов лечения пациентов с ОДП является широкое исполь-

зование методов миниинвазивных хирургических методов [1,4].

На основании имеющихся сведений в отечественной и зарубежной литературе, актуальным представляется вопрос о своевременном выявлении клинико-морфологических форм ОДП и об аргументированном определении показаний к использованию контролируемых миниинвазивных хирургических методик на различных стадиях развития заболевания [10,16,17].

Цель исследования – найти новые подходы к выбору лечебно-диагностической тактики у больных острым деструктивным панкреатитом.

Материалы и методы исследования. Клинические наблюдения содержат анализ 326 больных с различными клинико-морфологическими формами ОДП. Всем больным выполнены малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ и РТВ. Пациенты были распределены по полу и возрасту, а также в соответствии с положениями современной клинико-морфологической классификации (*Atlanta, USA, 1992*) и её модификаций, предложенных в г. Kochin в 2011г (Международная Ассоциация Панкреатологов – *International Association of Pancreatology*) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (*Acute Pancreatitis Classification Working Group*) в 2012 г.; классификацией острого панкреатита Российского Общества Хирургов (2014 г.). Мужчин было 244 (75%), женщин – 82 (23,5%). Возраст больных варьировал от 19 до 84 лет. В исследуемой группе пациентов 87 (29,7%) больных были с острыми жидкостными скоплениями, 28 (9,6%) – с панкреатическим некрозом, 79 (26,9%) – с панкреатогенным абсцессом, 99 (33,8%) – с панкреатической ложной кистой. Определены этиологические факторы, сопутствующая патология и распространенность деструктивного процесса. В развитии заболевания алкогольный фактор выявлен у 225 (76,8%) больных, билиарный – у 25 (7,7%), другой этиологии (травма, послеоперационный, идиопатический) – у 42 (14,3%) больных. Выделена структура ранней *полиорганной недостаточности* (ПОН) у пациентов с ОДП. Всем больным осуществлялась комплексная клинико-лабораторная диагностика и инструментальные исследования, основными целями которых были верификация клинико-морфологических форм ОДП, определение наличия и формы осложнений, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. Выявленные различия в симптоматике и данных лабораторных методов исследования позволили дифференцировать основные формы ОДП. Лучевые методы диагностики включали рентгенографию органов грудной клетки и органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в режиме серой шкалы, цветового допплеровского картирования и энергетического допплера, пошаговую КТ. Ведущим методом, играющим основную роль в постановке диагноза, динамическом наблюдении за фазами течения патологического

процесса и решении вопроса о применении диапевтических технологий, а также в динамическом контроле эффективности проводимого лечения, являлось УЗИ. Для описания диффузных и очаговых поражений поджелудочной железы были использованы стандартизованные ультразвуковые критерии [1]. Эта оценка предполагает стандартизацию в определении значимости качественных признаков описания изображения. КТ в основном выполнялась больным с распространенными гнойными осложнениями перед планируемыми лечебными миниинвазивными манипуляциями для уточнения распространенности патологического процесса и получения информации о состоянии парапанкреатической и забрюшинной клетчатки. Системные осложнения ОДП в виде энцефалопатии выявлены в 24 (7,3%) наблюдениях, делирий у 10 (3%) пациентов, глубокие нарушения сознания в 6 (1,8%) случаях, острая дыхательная недостаточность у 51 (15,6%) пациента, острая сердечно-сосудистая недостаточность в 55 (16,8%) случаях, острая почечная недостаточность у 93 (28,5%) пациентов, острая печеночная недостаточность в 65 (20%) наблюдениях, нарушение функции кишечника у 61 (18,7%) пациента.

Всем больным были выполнены различные по объему диагностические и лечебные миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ и РТВ [1,4,10,16,17]. В целях детализации этапа эволюции заболевания, морфологической и бактериологической верификации диагноза у всех пациентов применялись *тонкоигольные диагностические пункции* (ТДП) под УЗ-контролем [12,13]. Показанием к ТДП считали наличие изменений, подозрительных в отношении деструкции, или очагового поражения поджелудочной железы, сальниковой сумки и/или забрюшинного пространства. Программа проведения ТДП была мультифокальной: забор производили из 4-х точек не менее 2-х отделов поджелудочной железы и зоны сальниковой сумки иглой типа *Chiba and Angiomed G 19-20-21* с тангенциальным расположением биопсийного адаптера на конвексном датчике 3,5-7,5 МГц. Сопоставляли результаты УЗТ, цитологическую и бактериологическую картину заболевания.

Во время выполнения ТДП у 124 (42,3%) больных проведена миниинвазивная многочастотная биоимпедансометрия образования с использованием диэлектрической иглы с многочастотным биоимпедансным томографом «ИМТ» (г. Ярославль). Все показатели импеданса рассматривались относительно полярности (моно- и биполярно) электродов и частоты переменного тока. Измерение электрического импеданса проводилось на трех частотах 1, 10 и 100 кГц. Показатели импеданса, снимаемые в режимах *in vivo* и *in vitro* имели свои особенности. Система измерения *in vivo* состоит из изолированных функциональных игл, электродов и регистрирующего биоимпедансные параметры устройства, последовательно подключенных между собой. Небольшие размеры игл (*G 22*) с диэлектрическим наконечни-

ком благодаря ультразвуковому мониторингу предусматривали их точное позиционирование и фиксацию в интересующей зоне исследования. У всех пациентов с очаговым поражением мы исследовали биоимпеданс капсулы очага, периферии и центральной зоны образования.

Во время проведения биполярной биоимпедансометрии диэлектрические иглы фиксировались таким образом, чтобы максимально охватить исследуемый участок органа, при этом расстояние между ними составляло 10 мм. Исследование аспираата *in vivo* во время проведения миниинвазивного вмешательства позволяет оценить характер жидкости в реальном времени, однако это зачастую дает ложно-положительные и ложноотрицательные результаты, при этом использование методики биполярной импедансометрии *in vitro* позволяет уменьшить количество таких ошибок.

Наряду с другими исследованиями мы применяли метод клиновидной дегидратации аспираата, полученного при проведении миниинвазивных вмешательств под контролем УЗИ и РТВ [1]. Исследование структурообразующих элементов натурных образцов высущенных капель (фации) проводилось с помощью светового микроскопа, бинокулярной лупы при увеличениях x32, x56, x72. Параметры фации определялись путем обработки цифровых фотографий с помощью компьютерной программы для морфометрии. Фации характеризовались радиусом периферической зоны, общим радиусом, длиной трещины (минимальной, максимальной), числом трещин, кроме этого описывалась форма трещин, порядок деления кристаллов, углы кристаллизации, длина осей кристаллизации, а также стабильность указанных параметров в динамике [14].

Показанием к чрескожному дренированию считали экссудативные образования и зоны деструкции, осложняющие течение ОДП при их рефрактерности к комплексной консервативной терапии. Малокалиберное дренирование осуществляли одноразовыми функциональными нефростомическими дренажными наборами *Rush* (*Teleflex Medical*) по двухмоментной методике Сельдингера и одномоментной методике с помощью стилет-катетера с установкой дренажа с памятью формы типа «*rigitail*». При крупнокалиберном дренировании операционный доступ осуществляли с помощью известной техники телескопической дилатации дренажного канала от 8 *F* до 36 *F*.

У 61 (20,8%) пациента с гнойно-некротическими осложнениями ОДП использованы возможности эндосонографии для интракавитальной ультразвуковой оценки состояния гнойных полостей. С целью повышения точности оценки динамики патологического процесса и прогнозирования дальнейшего течения заболевания производилось интракавитальное УЗИ патологического очага с определением структуры капсулы, эхоструктуры стенки очага и его ультразвуковой пальпации. УЗИ выполнялось с использованием конвексного эндоскопического ульт-

развукового датчика (5,0 МГц) на аппарате *Aloka SSD-630* и линейного лапароскопического датчика – частотой 7,5 МГц, сопряженного со сканером *SonoScape S8, MyLab 50*.

Статистическая обработка данных проводилась с указанием числа наблюдений для каждого признака, вычислением уровня достоверности, доверительного интервала (для основных результатов исследования) и частоты выявления признака. Во всех совокупностях определяли среднее арифметическое и среднеквадратическое отклонение от среднего. Для выявления достоверных различий использовали следующие непараметрические критерии: для сравнения динамики показателя в исследуемой и контрольной группах – критерий Уилкоксона для парных сравнений; для сравнения исследуемой и контрольной группы по одному показателю – *U*-критерий Манна-Уитни. Все статистические тесты проведены для двустороннего уровня значимости. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У больных, поступивших в клинику, наблюдались различные клинические формы течения ОДП. Обращала на себя внимание зависимость выраженности и характера клинической картины заболевания от фазы патологического процесса. Так, на ранних стадиях деструктивного процесса превалировали признаки ферментной токсемии (83,7%). Клиническая картина более позднего периода заболевания характеризовалась развитием гнойно-септических осложнений (95,2%).

Изменения при лабораторном исследовании крови (общий анализ крови, развернутая лейкоцитарная формула, лейкоцитоз, повышение СОЭ) не были специфичными и являлись вспомогательными признаками заболевания. При биохимическом исследовании определялись нарушения функции поджелудочной железы и печени разной степени в зависимости от стадии патологического процесса.

Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ и РТВ осуществляли в определенной последовательности в виде сочетания разных по кратности функциональных и дренажных вмешательств с постановкой дренажей различного диаметра и типа. Выбор вмешательства определялся этапом развития патологического процесса в соответствии с современной классификацией острого панкреатита преимущественно на основании эхографической картины [11,12]. Острое жидкостное скопление характеризовалось наличием одного или нескольких анэхогенных или гипоэхогенных образований неправильной формы с четкими или нечеткими, чаще неровными контурами, однородной структуры, расположенных внутри железы, в парапанкреатическом, забрюшинном пространствах и брюшной полости (64%). При инфицированном характере острого жидкостного скопления внутренняя структура образования была неоднородной с эхопозитивными включениями на стенках или в его просвете (36%). Учиты-

вая то, что острые жидкостные скопления у больных с ОДП возникают рано, в фазе токсемии, а пациенты поступали в стационар в разные сроки от начала заболевания, ультразвуковая картина изменений со стороны поджелудочной железы и окружающих тканей характеризовалась спектром изменений характерных для некротической, инфильтративно-некротической форм и асептической секвестрации. При панкреатическом некрозе гнойное расплавление тканей панкреатического инфильтрата сопровождалось появлением в его структуре большого количества мелких эхонегативных неправильно расположенных структур с нечеткими контурами. При динамическом наблюдении отмечалось их слияние с исходом в более крупные включения неоднородной плотности. Распространение процесса на окружающие ткани сопровождалось потерей четкости визуализации их структуры. При абсцессах брюшной полости и забрюшинного пространства выявлялся единичный очаг неправильной формы, пониженной эхогенности. Внутренняя структура гнойника неоднородная с единичными равномерно или беспорядочно рассеянными мелкими эхопозитивными включениями. Позади очага имелась полоса отражений повышенной интенсивности. При формировании кистозных образований в паренхиме железы и/или парапанкреатической клетчатке определялось кистозное образование с однородной гипоэхогенной структурой, до 20-25 см в диаметре. Паренхима железы, окружающая кисту, имела неоднородную структуру [11,12].

Следующим этапом диагностики у всех больных было проведение ТДП зон деструкции в поджелудочной железе, сальниковой сумке и забрюшинном пространстве. ТДП с целью ранней микробиологической и морфологической верификации природы очаговых изменений проводились по диагностическим функциональным схемам. Эти схемы заключались в последовательном применении различных игл, изменениях кратности выполнения ТДП.

При статистической обработке результатов цитологических заключений аспираата из острых жидкостных скоплений выявлены различные сочетания элементов воспаления, элементов крови, скопления некротических масс в зависимости от преобладания некротических, инфильтративно-некротической изменений или асептической секвестрации. В мазке-отпечатке аспираата гноино-некротической формы наблюдались преимущественно некротические массы. Аспират, полученный из полости абсцессов, содержал в большом количестве элементы некротических масс и микробные тела, значительное количество элементов воспаления (нейтрофильные и разрушенные лейкоциты) и единичные измененные клеточные элементы крови. При кистозных образованиях в мазке-аспираце визуализировались элементы кистозной полости (слущенный неизмененный низкопризматический и уплощенный эпителий с дистрофическими изменениями) и жировой компонент в виде кри-

сталлов на фоне умеренного количества элементов воспаления (макрофаги и многоядерные клетки) и некротических масс. При всех клинико-морфологических формах ОДП в мазке-аспирате встречались неизмененные эритроциты и клетки мезотелия брюшины, появление которых обусловлено повреждением мелких кровеносных сосудов и прохождением иглы через брюшную полость при проведении пункции.

У 140 (43%) пациентов бактериологический посев аспираата был отрицательным. У 186 (57%) пациентов результаты микробиологического исследования оказались положительными. В 75% случаев бактериальная флора была представлена условно-патогенными энтеробактериями грамотрицательного спектра. Частота инфицирования грамположительными возбудителями составила 25%.

При проведении миниинвазивной биоимпедансометрии у всех пациентов с ОДП наблюдалась зависимость величины импеданса от частоты переменного тока и глубины измерения. Величины импеданса корректировали в зависимости от структурной организации содержимого жидкостного образования. При всех экссудативных образованиях биоимпеданс уменьшался с увеличением частоты. В зависимости от глубины измерения наблюдалось уменьшение величины импеданса. При проведении биоимпедансометрии аспираата при остром скоплении жидкости и псевдокисте со временем отмечается рост импеданса, а при абсцессе сначала падение, а затем рост. Показатели биоимпеданса в зависимости от зоны очага (периферия, центр), были статистически значимо различны при ложной кисте и панкреатогенном абсцессе железы. При остром скоплении жидкости наибольший рост импеданса отмечался до 20 минуты после пункции, а при псевдокисте и абсцессе – после. Цифры импеданса в 2 раза выше в аспираце, взятого из острого скопления жидкости по сравнению с псевдокистой. В результате анализа полученных данных была разработана диагностическая система, позволяющая на раннем этапе дифференцировать характер очагового поражения при ОДП.

Сущность кристаллографического исследования заключается в исследовании параметров капли аспираата (фации) в процессе дегидратации которой формируются фиксированные структуры. Вид и локализация этих структур определяется комплексом количественных и качественных параметров присутствующих в капле веществ и характером их взаимосвязей [5-9,14]. При этом формируется соответствующая кристаллографическая картина, структура и степень выраженности параметров которой зависит от характера исходной биожидкости – ложная киста, острое скопление жидкости и панкреатический абсцесс. Наиболее объективной характеристикой фации является соотношение площади белковой зоны к общей площади фации ($S_{белк}/S_{общ}$). У пациентов с панкреатогенным абсцессом среднее значение коэффициента $S_{белк}/S_{общ}$ на 47,4% больше, чем в

группах с острым скоплением жидкости и ложной кистой ($p<0,05$). При исследовании аспираата, полученного у больных с острым скоплением жидкости и ложной кистой коэффициент Sбелк/Собщ в большинстве случаев (76,9 и 67,6% соответственно) находился в области минимальных значений, т.е. отношение было менее 0,4. У пациентов с панкреатогенным абсцессом установлено достоверное увеличение длины и уменьшение количества трещин по сравнению с данными при других экссудативных осложнениях ОДП ($p<0,05$).

При панкреатическом абсцессе у 37,5% больных количество трещин изменялось при повторном исследовании, тогда как у больных с ложной кистой и острым скоплением жидкости данный признак был стабильным. В группах больных с панкреатогенным абсцессом и ложной кистой преобладало деление кристаллов до ветвей 1 порядка (68,7% и 61,8%), в фазиях больных с острыми скоплениями жидкости деление кристаллов в большинстве случаев достигало 2 порядка (69,2%).

На основании анализа и сопоставления результатов кристаллографического исследования аспираата, клинической картины, результатов УЗТ, данных цитологического и бактериологического исследования полученного материала были выявлены наиболее информативные кристаллографические признаки фазий при ОДП, осложненном развитием различных экссудативных образований.

Диагностическая информативность методов исследования в дифференциальной диагностике клинико-морфологических форм ДП представлена на рис.

Основой лечебных миниинвазивных манипуляций при осложненном течении ОДП являлись комбинации функционного лечения (диапевтические) и установка дренажей (лечебные). Точкой приложения для выполнения дренирующих вмешательств являлся ограниченный деструктивный процесс с преобладанием экссудативного компонента при наличии адекватного акустического окна. Манипуляции проводились в определенной последовательности: в виде сочетания функциональных игл и дренажей различного диаметра, типа, а также кратности проведения вмешательств.

Всего выполнено 518 миниинвазивных вмешательств под контролем УЗТ и РТВ с лечебной целью. В 92,8% случаев выполнение лечебных миниинвазивных вмешательств на фоне активной комплексной консервативной терапии позволило купировать патологический процесс и избежать открытых оперативных вмешательств.

Трансабдоминальная УЗТ является быстрым и неинвазивным высокоинформативным методом прямой диагностики при развитии очаговых гнойно-некротических осложнений ОДП. Однако традиционные ультразвуковые признаки (контуры, размеры, эхогенность и т.д.) не несут принципиально новой информации о характере и динамике патологического процесса. При проведении эндокавитального ульт-

развукового исследования гнойной полости наблюдалось изменение информативности таких ультразвуковых признаков как структура капсулы, эхоструктура стенки очага и его ультразвуковая пальпация, которые менее значимы при трансабдоминальной ультразвуковой томографии. Качественно важным являлась комбинация традиционного и нового динамического признака: эхоструктура – подвижность; размер включения – степень фиксации к капсуле; эходнородность содержимого – быстрота вымываемости из полости по дренажу. Именно они обладали минимальной вероятностью возникновения диагностической ошибки: 0,114, доверительный интервал [0,098-0,12] по сравнению с трансабдоминальным ультразвуковым исследованием – 0,876, доверительный интервал [0,859-0,92].

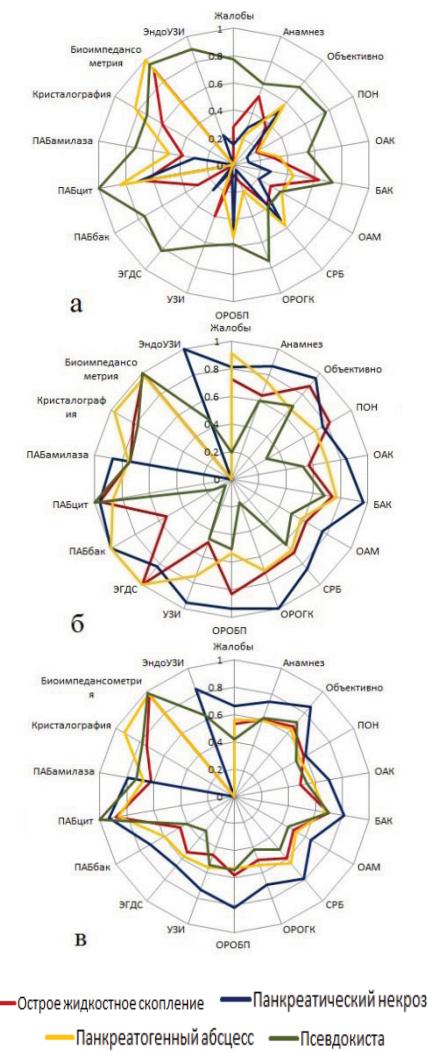


Рис. Диагностическая информативность методов исследования в дифференциальной диагностике клинико-морфологических форм ДП: а) чувствительность; б) специфичность; в) точность.

Заключение. ОДП в зависимости от фазы развития патологического процесса имеет полиморфную эхографическую картину. Диагностическая точность

неинвазивного УЗИ в верификации отдельных клинико-морфологических форм ОДП и характера его осложнений не превышает 73%, что определяет необходимость выполнения ТДП. ТДП под контролем УЗИ с последующим микробиологическим и цитологическим исследованием аспираата является высоконформативным методом диагностики характера поражения тканей и детализации фазы развития патологического процесса. Проведение методов миниинвазивной биоимпедансометрии и кристаллографии может быть использовано в решении вопросов ранней уточняющей дифференциальной диагностики, прогнозирования течения экссудативных образований при ОДП и определения дальнейшей лечебной тактики. Перкутанные диапевтические технологии пред-

ставляются эффективным миниинвазивным методом санации экссудативных и гнойных осложнений панкреонекроза. Использование возможностей эндокавитального ультразвукового исследования в клинике, позволило оценить топографо-анatomические особенности органов векторе изображения, направленном изнутри кнаружи со сравнительным анализом ультразвуковой семиотики в комбинации количественных и динамических ультразвуковых признаков. Это дает качественно новую информацию о стадировании патологического процесса, что позволяет адекватно изменить дальнейшую диагностическую и лечебную тактику с индивидуальным подходом к выбору способа оперативного пособия.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00201)

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS: MINI-INVASIVE SURGICAL INTERVENTIONS

A.V. MAMOSHIN^{*}, ^{**}

^{*}Orel State University named after I.S. Turgenev, 25 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia

^{**}Orel Regional Clinical Hospital, Victory Boulevard, 10, Orel, 302028, Russia, e-mail: dr.mamoshin@mail.ru

Abstract. Purpose of the study. To find new approaches in choosing therapeutic and diagnostic tactics in patients with acute destructive pancreatitis (ADP). Materials and methods. This article considers the modern mini-invasive methods of diagnosis and treatment of ADP and its complications. It also describes promising mini-invasive techniques such as mini-invasive multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Crystallography. We have used a variety of controlled mini-invasive interventions (MII) in a certain sequence, depending on the clinical and morphological form of pathological process. Results. Various clinical course forms of DNA in patients admitted to the clinic were observed. The features of enzyme toxemia were leading in the early stages of the destructive process (83.7%) and purulent-septic complications were leading in the later stages of the destructive process (95.2%). The changes in the Blood test were auxiliary features of the disease. In the Biochemical Blood test we have determined the pancreas and liver dysfunction. Conclusion. Mini-invasive multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), Crystallography and endocavital ultrasound research are perspective directions in the development of minimally invasive methods in destructive pancreatitis diagnostic.

Key words: acute destructive pancreatitis (ADP), mini-invasive interventions (MII), mini-invasive bioelectrical impedance analysis (BIA), crystallographic method, endocavital ultrasound research.

Introduction. Acute pancreatitis is one of the most important problems of emergency surgery of the abdominal cavity and is one of the potentially fatal diseases with a wide variation of clinical forms, local and systemic complications that are currently considered as stages in the evolution of a single pathomorphological process, taking place in the conditions of endogenous infection. This is due to a steady increase of the incidence, complications and high lethality [16]. This problem is extremely important because of its destructive forms, observed in 5-30%, and among them 40%-80% of cases are infected forms of *acute destructive pancreatitis* (ADP) [2,3,13,16,19]. In the structure of mortality ADP occupies leading position in the acute surgical diseases of abdominal cavity. Mortality from ADP without a differentiation of clinical forms is 20-45%, from infected pancreatic necrosis is 85% and from a fulminant course of the disease is 100% [2].

The method of surgical tactics is determined by different prevalence degree of necrotic lesions in the pancreas or in the different parts of retroperitoneal tissue and also by the fact of their infection. Analysis of litera-

ture data shows that the clinic does not have clear criteria and methods for the differential diagnosis of clinical and morphological forms of acute pancreatitis and its postnecrotic complications. None of the current methods of diagnosis, can be recognized as absolutely accurate for the early recognition of pancreatic necrosis and its complications. Therefore, the diagnosis of this disease requires a comprehensive approach with the analysis of clinical and laboratory data, *ultrasonic tomography* (UT), laparoscopy, X-ray methods of investigation, *computed tomography* (CT) and magnetic resonance imaging [2,3,13]. We concluded that the generally accepted methods of examination can be supplemented effectively by the methods of wedge dehydration of aspirates obtained during the mini-invasive interventions under the ultrasound and fluoroscopy control, as well as BIA, which is capable to determine in real time the state of the metabolism of destruction zone during the mini-invasive manipulation [1]. Currently, the question of choosing the best methods of surgical treatment for patients with ADP remains open. This question also includes the definition of indications for surgery, timing

of surgical benefits, the sequence of transcutaneous, laparoscopic and laparotomic techniques. The steady increase in the incidence of ADP and high mortality of patients with infected forms makes it necessary for clinicians to seek new approaches of choosing therapeutic tactics in this category of patients [15]. The widespread use of the mini-invasive surgical techniques is one of the promising ways to improve the results of treatment in patients with ADP [1,4].

Based on domestic and foreign literature, we concluded that it is important to timely identify the clinical and morphological forms of ADP and to determine indications for using the controlled mini-invasive surgical techniques at various disease stages [10,16,17].

Purpose of the study: to find new approaches in choosing therapeutic and diagnostic tactics in patients with acute destructive pancreatitis (ADP).

Materials and methods. Clinical observations contain analysis of 326 patients with various clinical and morphological ADP forms. All patients underwent mini-invasive interventions under the ultrasound and fluoroscopy control. A total of 326 patients who were age-, gender-matched were enrolled in the present study according to the modern clinical and morphological classification (*Atlanta, USA, 1992*) and its modifications proposed by the International Association of Pancreatology in 2011 in the city of Cochin and by (*Acute Pancreatitis Classification Working Group*) in 2012, we also distributed them in accordance with an Acute Pancreatitis Classification of the Russian Surgeons Society in 2014. In the study 244 patients were men (75%) and 82 were women (23.5%). All patients were 19–84 years old. We included 87 (29.7%) patients with acute fluid clusters, 28 (9.6%) patients with pancreatic necrosis, 79 (26.9%) patients with pancreatogenic abscess, and 99 (33.8%) patients with pancreatic false cyst. We determined the etiological factors, the concomitant pathology and prevalence of the destructive process. Alcohol factor as the cause of disease was detected in 225 (76.8%) patients, biliary factor – in 25 (7.7%) patients, and other etiology (trauma, postoperative, idiopathic) – in 42 (14.3%) patients. We have identified an early *multiple organ failure* (MOF) in patients with ADP. We performed a complex of clinical and laboratory diagnostics, instrumental studies for all patients to determine the clinical and morphological forms of ADP, the presence and form of complications, abdominal sepsis and multiple organ failure. We differentiated the main ADP types by detecting differences in symptoms and laboratory data research methods. Radiation methods of diagnosis included the radiography of chest and abdominal organs, ultrasound examination of the abdominal cavity organs in gray scale, color Doppler mapping and energy Doppler, turn-based CT. Ultrasound is the main method in the diagnosis, dynamic observation of the pathological process phases, and also in the decision about the application of intervention technologies and in the dynamic control of the treatment effectiveness. We have used standardized ultrasonic criteria to describe diffuse and focal pancrea-

tic lesions [1]. This assessment determines the significance of the qualitative characteristics of the image description. Basically, CT research was performed for patients with common purulent complications before planned curative mini-invasive manipulations to clarify the prevalence of the pathological process and obtain information about the state of parapancreatic and retroperitoneal tissue. We have identified systemic ADP complications such as encephalopathy in 24 (7.3%) cases, delirium in 10 (3%) cases, profound disturbance of consciousness in 6 (1.8%) cases, acute respiratory failure in 51 (15.6%) cases, acute cardiovascular failure in 55 (16.8%) cases, acute renal failure in 93 (28.5%) cases, acute liver failure in 65 (20%) cases, disturbance of bowel function in 61 (18.7%) cases.

Different diagnostic and therapeutic mini-invasive interventions were performed for all patients under the ultrasound and fluoroscopy control [1,4,10,16,17]. *Fine-needle aspiration* (FNA) was used under ultrasound control on our patients to determine the stage of disease, morphological and bacteriological diagnosis confirmation [7,8]. The indication for FNA was the presence of changes showing the destruction or focal lesion of the pancreas, omentum and / or retroperitoneal space. The FNA research was multifocal: the fence was made from 4 points of at least 2 pancreas parts and a gland box area with a *Chiba and Angiomed G 19-20-21* needle with the tangential location of biopsy adapter on a 3.5-7 convective sensor with 5 MHz. The ultrasound results, the cytological and bacteriological disease picture were compared.

During FNA we performed BIA in 124 patients (42.3%) using a dielectric needle with a Bioelectrical Impedance Tomograph “BIT” (Yaroslavl). All impedance parameters were considered as relative to the polarity (mono- and bipolar) of electrodes and the frequency of alternating current. The electrical impedance was measured at three frequencies of 1, 10 and 100 kHz. The impedance indices recorded in “*in vivo*” and “*in vitro*” modes had their own characteristics. The measuring system “*in vivo*” consists of isolated puncture needles, electrodes and bioelectrical impedance recording devices that are connected in series with each other. The small size of needles (G 22) with a dielectric tip provided their precise positioning and fixation in the desired area of the examination under the ultrasound monitoring. We have examined the capsule bioimpedance of focus, periphery and central zones in all patients with focal lesions.

During the BIA, the dielectric needles were fixed in way to cover the investigated part of organ as much as possible, while the distance between them was 10 mm. The “*in vivo*” investigation of aspirate during MII allows to assess the nature of fluid in real time, but this often gives false positive and false negative results, while the using of “*in vitro*” bioimpedance techniques reduces a number of such errors.

We also used the method of wedge-shaped aspirate dehydration obtained during MII under the ultrasound and fluoroscopy control [1]. The analysis of the structure-forming elements of dried drop samples (facies)

was carried out using a light microscope and a binocular magnifying glass at magnifications x32, x56, x72. The determination of the facies parameters was carried out by processing digital photographs using a computer program for morphometry. We have determined the following parameters: the radius of peripheral and total zones, the length (minimum, maximum), a number and the shape of the fissures, the order of crystal fission, crystallization angles, the length of crystallization axes, and the stability of these parameters in dynamics [14].

The indications for transdermal drainage were exudative formations and zones of destruction, being refractory to complex conservative therapy and to FNA performance. Small-caliber drainage was performed by disposable puncture nephrostomy drainage sets *Rush (Teleflex Medical)* using a two-step Seldinger method and a one-step method with a stylet-catheter with drainage of pigtail-shaped memory. Large-caliber drainage was performed using a well-known technique of telescopic drainage channel dilatation from 8 F to 36 F.

Endosonography was performed for intracavital ultrasound assessment of the purulent cavities status in 61 (20.8%) patients with purulent-necrotic complications. We performed intracavital focus ultrasound with the determination of capsule structure, the focus wall echostructure and its ultrasound palpation in order to improve the accuracy in assessing the dynamics of pathological process and to predict further disease course. The ultrasound was performed using a convective endoscopic ultrasound sensor (5.0 MHz) on an *Aloka SSD-630* device and a linear laparoscopic sensor (7.5 MHz) connected with the *SonoScape S8 scanner, MyLab 50*.

Statistical data processing includes a number indication of observations for each sign, the confidence and level interval calculation (for the main results of the study), and the trait detection frequency calculation. In all sets, we have determined the arithmetic mean and standard deviation. The following non-parametric criteria were used to identify significant differences: the Wilcoxon test for paired comparisons to compare the indicator dynamics in the study and control groups; the Mann-Whitney *U*-test to compare the study and control groups in one indicator. The differences were considered to be significant at $p < 0.05$.

Results and Discussion. We have observed various clinical course forms of ADP in patients admitted to the clinic. The severity and nature of disease clinical picture depend on the pathological process phase. Thus, the features of enzyme toxemia were leading in the early stages of the destructive process (83.7%) and purulent-septic complications were leading in the later stages of the destructive process (95.2%).

The changes in the Blood test (red blood, expanded leukocyte formula of blood, leukocytosis, increased ESR) were not specific and were auxiliary features of the disease. In the Biochemical Blood test we have determined the pancreas and liver dysfunction of different degrees, depending on the stage of pathological process.

MII under the ultrasound and fluoroscopy control

were carried out in a certain sequence: we combined puncture and drainage interventions of different multiplicity with various diameters and types of installed drains. The type of intervention was determined by the stage of pathological process according to the modern classification of acute pancreatitis mainly based on the echographic picture. Acute fluid accumulation was characterized by the presence of one or several anechoic or hypoechoic formations of irregular shape with fuzzy or indistinct, often uneven contours, homogeneous structure located inside the gland in the parapancreatic, retroperitoneal spaces and in the abdominal cavity (64%). An infected type of acute fluid accumulation was characterised by an inhomogeneous internal structure with echo-positive inclusions on the walls or in its lumen (36%). In pancreatic necrosis, the purulent fusion of pancreatic infiltrate tissues was accompanied by the appearance of a large number of small echonegative irregularly located structures with fuzzy contours. Under a dynamic observation, we have noted their merging with the outcome into the larger heterogeneous density inclusions. The extension of the process to the surrounding tissues was accompanied by a loss of clarity in the visualization of their structure. Abscesses of the abdominal cavity and retroperitoneal space were characterized by a single focus of irregular shape and low echogenicity. The internal structure of the abscess was inhomogeneous with a single uniformly or randomly scattered small echopositive inclusions. Behind the focus was a band of high-intensity reflections. In the gland parenchyma and parapancreatic tissue the cystic lesions had a homogeneous hypoechoic structure and were up to 20-25 cm in diameter. The gland parenchyma surrounding the cyst had a non-uniform structure [11,12].

The next diagnosis stage in all patients was the FNA performance in destruction zones of the pancreas, omentum and retroperitoneal space. The FNA was performed to determine the early microbiological and morphological nature of focal changes and was carried out according to the diagnostic puncture schemes. These schemes were consisted of a sequential application of various needles and modification of the FNA performance multiplicity.

During the cytological analysis of aspirate findings from acute fluid accumulations, we identified various combinations of inflammation elements, blood elements, necrotic masses accumulations depending on the prevalence of necrotic, infiltrative-necrotic changes or aseptic sequestration. The necrotic masses were predominantly observed in a smear-imprint of a purulent-necrotic aspirate form. The aspirate obtained from the abscess cavity contained the microbes, a large number of necrotic masses elements, a significant number of inflammation elements (neutrophilic, destroyed leukocytes) and isolated altered cellular blood elements. In a smear-aspirate the cysts were characterized by elements of the cystic cavity (desquamated unmodified low prismatic and flattened epithelium with dystrophic changes) and by the fat component in the form of crystals with a moderate amount of inflammatory elements (macrophages and multinuc-

leated cells) and also by necrotic masses. In the smear-aspirate all clinical and morphological forms of ADP were characterized by unchanged erythrocytes and peritoneal mesothelium cells, which appeared because of a small blood vessels damage and needle passage through the abdominal cavity during puncture.

The bacteriological seeding of aspirate was negative in 140 (43%) patients and positive in 186 (57%) patients. The bacterial flora was represented by conditionally pathogenic gram-negative enterobacteria in 75% of cases and by gram-positive pathogens in 25% of cases.

During the BIA performance, we have observed in all patients the dependence of the impedance value on the alternating current frequency and depth measurement. The impedance values varied depending on the structural organization of liquid formation content. The BIA decreased with increasing frequency in all exudative formations. The impedance value has decreased depending on the depth of measurement. During BIA, acute fluid accumulation and pseudocyst were characterized by a gradual impedance increase, while the abscess was characterized by decreased and increased impedance. The impedance parameters of false cyst and gland pancreatic abscess were significantly distinguishable, depending on the zone of focus (periphery, center). The largest impedance increase of acute fluid accumulation was observed up to 20 minutes after puncture, pseudocyst and abscess – after 20 minutes after puncture. The impedance in the aspirate from acute fluid accumulation is 2 times higher than from pseudocyst. As a result, a diagnostic system that allows us to perform the early differentiation of the ADP focal lesions character was obtained.

The crystallography is the examination of aspirate drop parameters. In the process of aspirate drop dehydration the fixed structures were formed, the type and localization of which is determined by a set of substances parameters and by their interrelationships [5–9,14]. At the same time, a crystallographic picture was formed, the structure and severity of parameters of which depend on the biofluid nature - false cyst, fluid acute accumulation and pancreatic abscess. The most objective characteristic of the aspirate drop is the ratio of the area of the albumin zone to the total area of the aspirate drop. The average value of Salbumin / Stotal in patients with pancreatic abscess was 47.4% which is higher than in groups with acute fluid accumulation and false cyst ($p<0.05$). The Salbumin / Stotal coefficient in most cases (76.9 and 67.6%) of patients with pancreatic abscess was in the range of minimum values, i.e. the ratio was less than 0.4. We have compared the data of other exudative ADP complications and found a significant length increase and decrease in the number of fissures in patients with pancreatic abscess. In cases with pancreatic abscess in 37.5 patients, the number of fissures was changed, whereas this feature was stable in patients with false cyst and acute fluid accumulation. The division of crystals was reached to branches of the first order (68.7% and 61.8%) in patients with pancreatic

abscess and false cyst, and of the second order in patients with acute fluid accumulation (69.2%). We have compared and analyzed the clinical picture, ultrasound and crystallography results, cytological and bacteriological researches of the material and have identified the most informative crystallographic facies features in the ADP, complicated by the development of various exudative formations.

Diagnostic informativeness of research methods in the differential diagnosis of clinico-morphological ADP forms is presented in Fig.

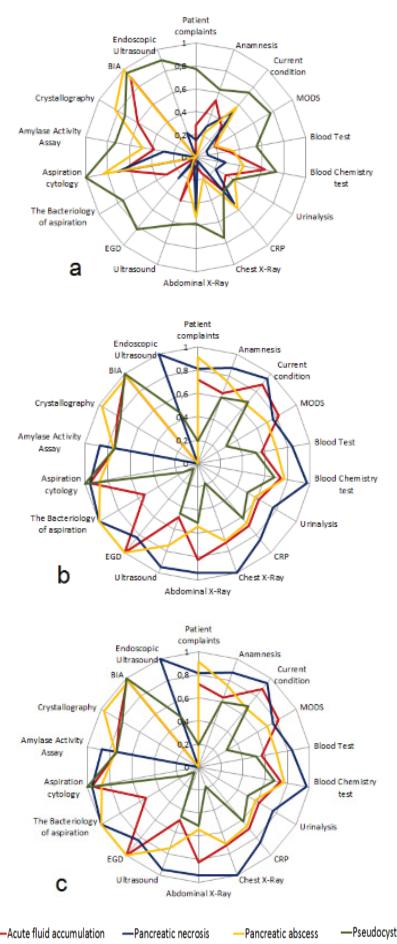


Fig. Diagnostic informativeness of research methods in the differential diagnosis of clinico-morphological ADP forms a) a sensitivity; b) a specificity; c) an accuracy.

Diapetic puncture treatment and therapeutic drains installation were combined as therapeutic minimally invasive procedures for ADP complications. The application point for drainage interventions was a limited destructive process with a predominance of the exudative component in the presence of an adequate acoustic window. The manipulations were carried out in a certain sequence: the puncture needles and drains of various diameters and types, multiplicity of interventions were combined. In therapeutic purposes we have performed 518 MII under the ultrasound and fluoroscopy control. In 92.8% of cases, the performance of therapeutic MII with a complex active conservative therapy made it

possible to stop the pathological process and avoid open surgical interventions. Transabdominal ultrasound therapy is a fast and non-invasive highly informative method of diagnosis in the development of focal purulent-necrotic ADP complications. However, the traditional ultrasound features (contours, dimensions, echogenicity, etc.) do not carry fundamentally new information about the nature and dynamics of the pathological process. During the endocavital ultrasound examination of purulent cavity, we have observed changes in the informativeness of such ultrasound features as a capsule structure, echostructure of the focus wall and its ultrasound palpation, which are less significant in the transabdominal ultrasound tomography. The combination of traditional and new dynamic trait was qualitatively important: echostructure - mobility; size of inclusion - degree of fixation to the capsule; content echo uniformity-speed of leaching from the cavity along the drainage. They had a minimal probability of diagnostic error: 0,114, confidence interval [0,098-0,12], in comparison with a transabdominal ultrasound examination - 0,876 a confidence interval was [0,859-0,92].

Conclusion. ADP has a polymorphic echographic picture, depending on the phase of pathological process

development. The diagnostic accuracy of non-invasive ultrasound in the verification of individual clinical and morphological ADP forms and its complications does not exceed 73%, which determines the necessity of FNA performance. FNA under the ultrasound control with subsequent microbiological and cytological aspirat(es) research is a highly informative method for diagnostic the nature of tissue damage and detailing the development phase of pathological process. The methods of BIA and crystallography can be used to solve the problems in the early differential diagnostic, predicting the course of exudative ADP formations and in determining the further therapeutic tactics. Percutaneous diapetic technologies are very effective in the sanitizing of exudative and purulent pancreonecrosis complications. Using the capabilities of endocavital ultrasound in the clinic we can evaluate the topographic and anatomical features of organs in an image vector, directed from the inside outwards with a comparative analysis of ultrasound semiotics in a combination of quantitative and dynamic ultrasound features. This gives a qualitatively new information about the pathological process stage and allows us to accurately change further diagnostic and therapeutic tactics with an individual surgical treatment to every patient.

This study was supported by the Russian Science Foundation under project № 18-15-00201

Литература / References

1. Борсуков А.В., Шолохов В.Н. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике. Смоленск, 2009, 248 с. / Borsukov AV, Sholokhov VN. Maloinvazivnye tekhnologii pod ul'trazvukovoy navigaciei v sovremennoy klinicheskoy praktike [Minimally invasive technologies under ultrasonic navigation in the modern clinical practice]. Smolensk; 2009. Russian.
2. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.В., Андреев В.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: Видар, 2013. 382 с. / Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, Grishin AV, Andreev VG. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis]. Moscow: Vidar House Publ; 2013. Russian.
3. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И. Панкреонекроз. Москва: Литературная Россия, 2007 / Zatevakhin II, Tsitsiashvili MSh, Budurova MD, Altunin AI. Pankreonekroz [Pancreatic necrosis]. Moscow: Russia Literature Publ; 2007. Russian.
4. Иванов Ю.В., Борсуков А.В., Мамошин А.В., Истомин Н.П., Мокшина Н.В. Миниинвазивные технологии диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита. // Клиническая практика. 2016. №2(26). С. 32–39 / Ivanov YuV, Borsukov AV, Mamoshin AV, Istomin NP, Mokshina NV. Maloinvazivnye tekhnologii dlya diagnostiki i lecheniya ostrogo pankreatita [Minimally invasive technologies for diagnosis and treatment of acute destructive pancreatitis. Multidisciplinary peer-reviewed journal]. Clinical Practice" for physicians. 2016;2(26):32-9. Russian.
5. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Чечеткин А.В. Постоянство непостоянного в тезиограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №4. С. 7–13 / Kidalov VN, Khadartsev AA, Bagautdinov ShM, Chechetkin AV. The constancy of non-permanent tesiograms of blood products (to the standardization of studies on the crystallization of biological fluids). Journal of new medical technologies. 2008;4:7-13. Russian.
6. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Митюшкина О.А. Тезиография в биологических системах, как перспективная природная нанотехнология // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2008. Т. 8, №3. С. 678–681 / Kidalov VN, Khadartsev AA, Mityushkina OA. Tesiography in biological systems, as a promising natural nanotechnology. System analysis and management in biomedical systems. 2008;8(3):678-81. Russian.
7. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Чечеткин А.В. Гипотеза о гармоническом механизме самоорганизации тезиограмм крови и ее препаратов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №3. С. 153–156 / Kidalov VN, Khadartsev AA, Chechetkin AV. Hypothesis about the harmonic mechanism of self-organization of blood tesiograms and its preparations. Journal of new medical technologies. 2009;3:153-6. Russian.
8. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей // Международный журнал экспериментального образования: Материал VI научной международной конференции «Перспективы развития вузовской науки» (Сочи, 22–25 сентября 2010 г.). М., 2010. №11. С. 24 / Kidalov VN, Khadartsev AA. Testiography of blood and biological fluids. International Journal of Experimental Education: Material of the VI scientific international conference "Prospects for the development of university science" (Sochi, 22–25 September 2010.). Moscow; 2010. №11. Russian.
9. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей. Тула, 2009 / Kidalov VN, Khadartsev AA. Testiography of blood and biological fluids. Tula; 2009. Russian.

10. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлусов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М.: ООО "Бином-Пресс", 2004. 304 с. / Nesterenko YuA, Laptev VV, Mikhaylusov SV. Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita [Diagnosis and treatment of destructive pancreatitis]. Moscow: OOO "Binom-Press" Publ; 2004. Russian.
11. Митькова В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митьковой. М.: Издательский дом Видар, 2003. 698 с. / Mit'kova VV. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika [Practical guide in the ultrasound diagnostic. General ultrasound diagnosis]. Moscow: Vidar House Publ.; 2003. Russian.
12. Охотников О.И., Григорьев С.Н., Яковлева М.В. Эхо – семиотика деструктивного панкреатита. Актуальные вопросы хирургической гастроентерологии. Курск, 2003. С. 30–32 / Okhotnikov OI, Grigoriev SN, Yakovleva MV. Echo-semiotika destruktivnogo pankreatita [Echo - semiotics of destructive pancreatitis. Current issues of surgical gastroenterology]. Kursk; 2003. Russian.
13. Савельев В.С., Филимонов В.С., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 264 с. / Saveliev VS, Filimonov MI, Burnevitch SZ. Pankreonekrosy [Pancreatic necrosis]. Moscow: "Medical Information Agency" Publ.; 2008. Russian.
14. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001 / Shabalin VN, Shatokhina SN. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey organizma [Morphology of human biological fluids]. Moscow; 2001. Russian.
15. Beger H.G., Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation? // J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002. Vol. 9, N 4. P. 436–442 / Beger HG, Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation?. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9(4):436-42.
16. Bechien U.Wu. Prognosis in acute pancreatitis // CMAJ. 2011. Vol. 183, № 6. P. 673–677 / Bechien UWu. Prognosis in acute pancreatitis. CMAJ. 2011;183(6):673-7.
17. Kam A., Markson G., Wong K. Inappropriate use of percutaneous drainage in the management of pancreatic necrosis // J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. V. 14. P. 699–704 / Kam A, Markson G, Wong K. Inappropriate use of percutaneous drainage in the management of pancreatic necrosis. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999;14:699-704.
18. McNees S., van Sonnenberg E., Goodarce B. Percutaneous Management of Pancreatic Collections. In: The pancreas Ed. By H. Beger et al. Blackwell S Paye F., Rotman N., Radier C. Et al. Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis // Br. J. Surg. 1998. Vol. 85, N6. P. 755–759 / McNees S, van Sonnenberg E, Goodarce B. Percutaneous Management of Pancreatic Collections. In: The pancreas Ed. By H. Beger et al. Blackwell S Paye F., Rotman N., Radier C. Et al. Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis. Br. J. Surg. 1998;85(6):755-9.
19. Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.K., Slivka A., Whitcomb D.C. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 105, № 2. P. 435–441 / Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2009;105(2):435-41.
20. Rau B., Pralle U., Mojer J.M., Beger H.C. Role of ultrasonographically quided fine needle aspiration cytology in diagnosis of infected pancreatic necrosis // Brit. J. Surg. 1998. Vol. 85. P. 179–184 / Rau B, Pralle U, Mojer JM, Beger HC. Role of ultrasonographically quided fine needle aspiration cytology in diagnosis of infected pancreatic necrosis. Brit. J. Surg. 1998;85:179-84.

Библиографическая ссылка:

Мамошин А.В. Миниинвазивные хирургические вмешательства в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 42–52. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16345.

Bibliographic reference:

Mamoshin AV. Miniinvazivnye khirurgicheskie vmeshatel'stva v diagnostike i lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Diagnosis and treatment of acute destructive pancreatitis: mini-invasive surgical interventions]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 42-52. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16345. Russian.

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ В КАЧЕСТВЕ СКОЛЕЦИДНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОГОКАМЕРНЫМ ГИДАТИДНЫМ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Я.П. КИРТАНАСОВ*, **, В.Г. ИВШИН ***

* ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия,
тел.: +7-(928) 907-30-93, e-mail: kirtanasov@mail.ru

** ГБУ РО ОКБ №2, ул. 1-й Конной Армии, д. 33, г. Ростов-на-Дону, 344029, Россия,
тел.: +7-928-907-30-93, e-mail: kirtanasov@mail.ru

*** Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300123, Россия,
тел.: +7-(4872) 56-00-82, e-mail: hb1kafedra@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – определить сколецидную активности водного раствора гипохлорита натрия на протосколексы *Echinococcus granulosus*, а также оценить его воздействие на оболочки дочерних эхинококковых кист. *Материалы и методы исследования.* Провели два экспериментальных исследования *in vitro* с водным раствором гипохлорита натрия концентрацией 0,06%, 0,12%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 4%. В первом исследовании определили сколецидную активность водного раствора гипохлорита натрия в зависимости от времени воздействия и концентрации препарата. В каплю эхинококковой жидкости с живыми протосколексами добавили две капли водного раствора гипохлорита натрия разной концентрации, морфологические изменения паразита фиксировали с помощью светового микроскопа с увеличением в 100 раз. Гибель протосколексов наступила в течение первой минуты после добавления водного раствора гипохлорита натрия, независимо от концентрации раствора. Во втором исследовании оценили воздействие водного раствора гипохлорита натрия на оболочки дочерних эхинококковых кист *Echinococcus granulosus*. Фрагменты оболочек дочерних эхинококковых кист, поместили в пробирки, содержащие водный раствор гипохлорита натрия разной концентрации, происходящие изменения оценивали макроскопически. Во всех пробирках содержащих водный раствор гипохлорита натрия оболочки дочерних эхинококковых кист полностью растворились. *Результаты и их обсуждение.* Данные экспериментов показали, что водный раствор гипохлорита натрия – эффективный сколецидный препарат, способный полностью растворить оболочки дочерних эхинококковых кист. *Заключение.* Являясь достаточно изученным и безопасным для организма человека, гипохлорит натрия мог бы стать «идеальным» сколецидным препаратом, позволив расширить показания, а также повысить эффективность чрескожных миниинвазивных вмешательств под лучевым контролем при эхинококкозе.

Ключевые слова: эхинококкоз, гипохлорит натрия, протосколекс *Echinococcus granulosus*, оболочки дочерних эхинококковых кист.

Введение. В последние годы в современной литературе регулярно встречаются работы, посвященные миниинвазивным чрескожным методам лечения больных гидатидным эхинококкозом печени. Выполняемые под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем, они характеризуются малой травматичностью, высокой эффективностью (95%), низкой частотой послеоперационной летальности (0,19%), серьезных осложнений (2,7%) и рецидива (0,9%) [1].

Однако, несмотря на малую травматичность и высокую эффективность, миниинвазивные чрескожные методы лечения имеют существенный недостаток: они применяются только при однокамерных эхинококковых кистах I и II типа по ультразвуковой классификации Gharbi [2-4]. В качестве сколецидного препарата наиболее часто используются 20–30% раствор *NaCl*, 95° этиловый спирт, 80–100% глицерин [3,4,6-8].

Кроме эхинококковых кист IV и V тапа, противопоказанием к применению чрескожных методов являются, как правило, многокамерные кисты III типа [3,5]. Связано это с техническими трудностями выполнения их адекватной сколецидной обработки, так как фрагменты оболочек обтурируют просвет иглы и дренажа. Частота встречаемости таких кист составляет от 19 до 59% [3,9,10].

Несмотря на то, что оболочки дочерних эхинококковых кист являются основным ограничением для применения чрескожного лечения многокамерных эхинококковых кист, работы посвященные изучению сколецидных препаратов приводящих к ее фрагментации отсутствуют. Наличие такого препарата позволило бы, расширить показания для миниинвазивных чрескожных вмешательств при эхинококкозе и повысить эффективность чрескожного метода лечения.

Цель исследования – определить сколецидную активности водного раствора гипохлорита натрия разной концентрации на протосколексы *Echinococcus granulosus*, а также оценить его воздействие на оболочки дочерних эхинококковых кист.

Материалы и методы исследования. Для определения данной цели мы провели два экспериментальных исследования *in vitro*.

В первом исследовании определили сколецидную активность водного раствора гипохлорита натрия разной концентрации. Для этого эхинококковую жидкость, полученную в результате чрескожного дренирования эхинококковой кисты печени пациента, собрали в стерильную стеклянную емкость, помещенную в термос. Отстояли жидкость в течение 30 мин, за это время на дно емкости выпал осадок из «эхинококкового песка». С помощью лабораторной

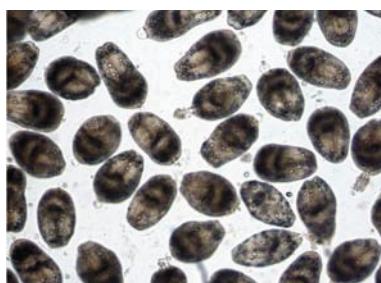
пипетки со дна емкости собирали осадок, состоящий из протосколексов, и провели его световую микроскопию с увеличением в 100 раз (рис. 1).

Жизнеспособность выявленных протосколексов *Echinococcus granulosus* оценили двумя способами: термометрическим и с помощью красителя 0,1% водного раствора генцианового фиолетового.

При первом способе каплю эхинококковой жидкости с протосколексами подогревали до 38–39°C над источником света и проводили световую микроскопию. Живые протосколексы активно сокращались с периодичностью один раз в 3–4 секунды, и раскрывали корону крючьев, погибшие не сокращались.

При втором способе каплю эхинококковой жидкости с протосколексами смешивали с двумя каплями 0,1% водного раствора генцианового фиолетового, после чего проводили световую микроскопию. Живые протосколексы не окрашивались, погибшие окрашивались в синий цвет.

Аналогично оценивали жизнеспособность протосколексов после обработки водным раствором гипохлорита натрия.



*Rис. 1. Живые протосколексы *Echinococcus granulosus*. Нативная световая микроскопия Ув. ×100.*

Устойчивость протосколексов к воздействию гипохлорита натрия определили в зависимости от времени воздействия и концентрации препарата.

Для этого в каплю эхинококковой жидкости с живыми протосколексами добавили две капли водного раствора гипохлорита натрия, морфологические изменения паразита фиксировали с помощью светового микроскопа с увеличением в 100 раз.

Всего было проведено 5 серий опытов по 7 экспериментов в каждой с 0,06%, 0,12%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 4%, а также с контрольной пробой с добавлением в каплю эхинококковой жидкости с живыми протосколексами две капли 0,9% водного раствора *NaCl* (табл. 1).

Растворы гипохлорита натрия концентрацией 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 4%, были получены за счет разведения до необходимой концентрации препарата Гипохлоран-5 (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФРС 2010/09807) производства ООО «НКФ Омега-Дент», Россия.

Растворы концентрацией 0,06% и 0,12% были получены на аппарате ДЭО-01-«Медэк» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФРС 2008/03851) производства ООО «МЕДЭК»,

Россия, методом электролиза изотонического раствора натрия хлорида.

Таблица 1

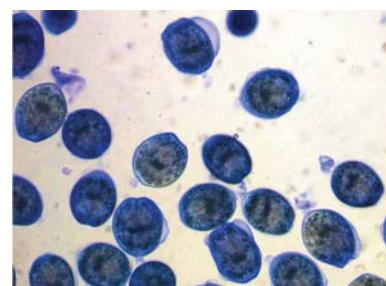
Сколецидная активность водного раствора гипохлорита натрия

Концентрация раствора	Время воздействия в минутах								
	1	3	5	10	15	20	25	30	35
<i>NaOCl</i> 4%	+								
<i>NaOCl</i> 2%	+								
<i>NaOCl</i> 1%	#	+							
<i>NaOCl</i> 0,5%	#	#	+						
<i>NaOCl</i> 0,25%	#	#	#	#	+				
<i>NaOCl</i> 0,12%	#	#	#	#	#	#	+		
<i>NaOCl</i> 0,06%	#	#	#	#	#	#	#	#	+
<i>NaCl</i> 0,9% (контроль)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: (+) – гибель протосколексов (с разрушением тегумента); (#) – гибель протосколексов (окрашивание 0,1% водным раствором генцианового фиолетового в синий цвет, отсутствие сократительной активности); (-) – живые протосколексы

Гибель протосколексов наступила в течение первой минуты после добавления водного раствора гипохлорита натрия, независимо от концентрации раствора (рис. 2).

При добавлении 2 и 4% водных растворов гипохлорита натрия в течение первой минуты произошла гибель протосколексов с разрушением тегумента (рис. 3). Подобные изменения с протосколексами так же произошли при добавлении 1%, 0,5%, 0,25%, 0,12% и 0,06% водных растворов гипохлорита натрия на 3, 5, 15, 25 и 35 минутах соответственно. В контрольных пробах протосколексы за время эксперимента оставались живыми.



*Rис. 2. Погибшие протосколексы *Echinococcus granulosus*, окрашены в синий цвет 0,1% водным раствором генцианового фиолетового. Ув. ×100*

Во втором исследовании оценили воздействие водного раствора гипохлорита натрия разной концентрации на оболочки дочерних эхинококковых кист *Echinococcus granulosus*. Для этого фрагменты оболочек дочерних эхинококковых кист размерами 4,0×0,5 см, полученные из многокамерной эхинококковой кисты печени пациента, поместили в пробирки содержащие по 5 мл водного раствора гипохлорита натрия разной концентрации.

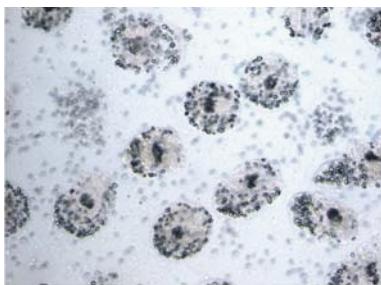


Рис. 3. Погибшие протосколексы *Echinococcus granulosus*, с разрушением тегумента. Ув. ×100.

Воздействие гипохлорита натрия на фрагменты оболочек оценивали в зависимости от времени воздействия и концентрации раствора макроскопически.

Всего было проведено 5 серий опытов по 7 экспериментов в каждой с 0,06%, 0,12%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 4% водными растворами гипохлорита натрия, а также с контрольной пробиркой содержащей 0,9% водный раствор *NaCl*, с которой сравнивали образцы.

Таблица 2

Воздействие гипохлорита натрия на фрагменты оболочек

Концентрация раствора	Время воздействия в минутах									
	1,5	3	5	10	15	20	25	30	35	40
<i>NaOCl</i> 4%	+									
<i>NaOCl</i> 2%	#	+								
<i>NaOCl</i> 1%	#	#	+							
<i>NaOCl</i> 0,5%	#	#	#	+						
<i>NaOCl</i> 0,25%	-	-	#	#	#	+				
<i>NaOCl</i> 0,12%	-	-	-	#	#	#	#	+		
<i>NaOCl</i> 0,06%	-	-	-	-	#	#	#	#	#	+
<i>NaCl</i> 0,9% контроль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: (+) – полное растворение фрагмента оболочки; (#) – уменьшение размеров и толщины фрагмента оболочки (макроскопически); (-) – отсутствие изменений (макроскопически)

Во всех пробирках содержащих водный раствор гипохлорита натрия оболочки дочерних эхинококковых кист полностью растворились. Время растворения составило от 1,5 мин при 4% растворе до 40 мин при 0,06% растворе. Фрагмент оболочки в 0,9% водном растворе *NaCl* за время эксперимента не изменился (табл. 2).

Результаты и их обсуждение. Данные экспериментов показали, что водный раствор гипохлорита натрия – эффективный сколецидный препарат, способный полностью растворить оболочки дочерних эхинококковых кист даже при малых концентрациях.

Гипохлорит натрия является антисептическим, дезинфицирующим, противомикробным, детоксицирующим средством. Используется в хирургии, оториноларингологии, акушерстве и гинекологии, для санации брюшной и плевральной полостей, промывания операционных ран, обработке слизистых оболочек и т.д. В токсикологии применяется внутривенно при лечении экзо- и эндотоксикозов [11]. Также гипохлорит натрия применяется в офтальмологии [12].

В промышленности гипохлорит натрия используется для дезинфекции питьевой воды перед подачей в распределительные системы городского водоснабжения, фунгицидной и бактерицидной обработки зерна [13].

Гипохлорит натрия не является мутагенным, канцерогенным, и тератогенным соединением, а также кожным аллергеном [14].

Заключение. Являясь достаточно изученным и безопасным для организма человека, гипохлорит натрия мог бы стать «идеальным» сколецидным препаратом способным полностью растворять оболочки эхинококковой кисты, позволив расширить показания для мининвазивных чрескожных вмешательств под лучевым контролем при эхинококозе и повысить эффективность чрескожного лечения.

SUBSTANTIATION FOR THE USE OF SODIUM HYPOCHLORITE AS A SCOLECIDE DRUG IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTICHAMBER HYDATIC ECHINOCOCCOSIS OF THE LIVER. EXPERIMENTAL STUDY

Y.P. KIRTANASOV*, **, V.G. IVSHIN*

*Department of Ultrasonic Diagnostic SBEI HPE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky lane. 29. Tel. +7-(928) -907-30-93, e-mail: kirtanasov@mail.ru

**Department of Radiosurgery Diagnostic and Treatment, State-Financed Institution, Regional Clinical Hospital № 2. Russia, 344029, Rostov-on-Don, 1st Konnoy Armii Str., 33. Tel. +7-(928) -907-30-93, e-mail: kirtanasov@mail.ru

Abstract. The research purpose was to assess sodium hypochlorite water solution anti-scolex activity against *Echinococcus granulosus* protoscoleces and effect on secondary echinococcus cyst envelopes. **Materials and methods:** We performed two in vitro trials of the sodium hypochlorite water solution 0,06%, 0,12%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2% and 4%. Sodium hypochlorite water solution anti-scolex activity versus exposure and the concentration of the drug was assessed in the first trial. Two drops of sodium hypochlorite water solution of various concentrations were added to the drop of the echinococcal fluid with living protoscoleces. The morphological changes of the parasite were investigated with a light microscope with a 100X magnification. The death of protoscoleces occurred within the first minute after the addition of sodium hypochlorite water solution, irrespective of solution concentration. The effect of sodium hypochlorite water solution on the secondary *Echinococcus granulosus* cyst envelopes was evaluated in the second trial. Envelopes fragments of the secondary echinococcal cysts were placed in tubes with sodium hypochlorite water solution in different concentrations. The changes were evaluated macroscopically. The envelopes of the secondary echinococcal cysts were completely dissolved in all tubes with sodium hypochlorite water solution. **Results:** The experimental data have shown that sodium hypochlorite water solution is an effective anti-scolex medication enabling completely dissolution of the secondary echinococcal cyst envelopes. **Conclusions:** Consi-

dering that sodium hypochlorite is thoroughly investigated and safe for human body, sodium hypochlorite could be “ultimate” anti-scolex medication, enabling extension of indications and ad value for less invasive percutaneous interventions under radiation control in echinococcosis.

Key words: echinococcosis, sodium hypochlorite, protoscolex, Echinococcus granulosus, membranes of hydatid cysts.

Литература / References

1. Иванов С.А., Чернышев Н.В. Хирургия эхинококкоза печени. Самара: «Самарабланкиздат», 2005. 196 с. / Ivanov SA, Chernyshev NV. Khirurgiya ekhinokokkoza pecheni [Surgery of liver echinococcosis]. Samara: «Samarablankizdat»; 2005. Russian.
2. Мусаев Г.Х. Гидатидозный эхинококкоз: диагностика и комплексное лечение: дисс. д.м.н., 2000. 302 с. / Musaev GKh. Gidatidoznyy ekhinokokkoz: diagnostika i kompleksnoe lechenie [Hydatidosis echinococcosis: diagnosis and comprehensive treatment] [dissertation]; 2000. Russian.
3. Мирходжаев И.А., Ахмедов Р.М., Шарипов У.Б., Хамдамов Б.З., Муazzамов Б.Б. Миниинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15, № 3. С. 99–104 / Mirkhodzhaev IA, Akhmedov RM, Sharipov UB, Khamdamov BZ, Muazzamov BB. Miniinvazivnye vmeshatel'stva pri ekhinokokkoze pecheni [Minimally invasive interventions in echinococcosis of the liver]. Annaly khirurgicheskoy gepa-tologii. 2010;15(3):99-104. Russian.
4. Назыров Ф.Г., Шевченко Ю.Л. Хирургия эхинококкоза. Москва: Издательство «Династия», 2016. 288 с. / Nazyrov FG, Shevchenko YL. Khirurgiya ekhinokokkoza [Surgery of hydatid disease]. Moscow: Izdatel'stvo «Dinastiya»; 2016. Russian.
5. Саввина Т.В., Гаврилин А.В., Кунцевич Г.И., Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Журенкова Т.В., Бурцева Е.А., Агафонов В.А. Пункционный метод лечения эхинококковых кист печени под контролем ультразвукового исследования // Хирургия. 2002. № 8. С. 39–46 / Savvina TV, Gavrilin AV, Kuntsevich GI, Vishnevskiy VA, Ikramov RZ, Zhurenkova TV, Burtseva EA, Agafonov VA. Punktsionnyy metod lecheniya ekhinokokkovykh kist pecheni pod kontrolem ul'trazvukovo-govo issledovaniya [Puncture method of treatment of echinococcal liver cysts under the control of ultrasound examination]. Khirurgiya. 2002;8:39-46. Russian.
6. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Эхинококкоз: состояние проблемы // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 4. С. 7–12 / Vetshev PS, Musaev GKh. Ekhinokokkoz: sostoyanie problemy [Echinococcosis: the state of the problem]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii. 2005;4:7-12. Russian.
7. Шамсиев Ж., Петлах В. Хирургическое лечение эхинококковых кист печени у детей // Врач. 2011. №8. С. 44–47 / Shamsiev Zh, Petlakh V. Khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkovykh kist pecheni u detey [Surgical treatment of echinococcal liver cysts in children]. Vrach. 2011;8:44-7. Russian.
8. Хирургическое лечение больных с эхинококкозом печени / Толстикова А.П., Аблульянова А.В., Бородина М.А., Имамова А.М. [и др.] // Практическая медицина. 2013. № 2. С. 94–96 / Tolstikova AP, Ablul'yanova AV, Borodina MA, Imamova AM, et al. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s ekhinkokkozom pecheni [Surgical treatment of patients with liver echinococcosis]. Prakticheskaya meditsina. 2013;2:94-6. Russian.
9. Черемисинов О.В., Кармазановский Г.Г., Журавлев О.В. Лучевая диагностика эхинококкоза. Москва: Издательство Видар-М, 2006. 152 с. / Cheremisinov OV, Karmazanovskiy GG, Zhuravlev OV. Luchevaya diagnostika ekhinkokkoza [Radiation diagnosis of echinococcosis]. Moscow: Izdatel'stvo Vidar-M; 2006. Russian.
10. Чернышев В.Н., Панфилов К.А., Богданов В.Е. Лечение гидатидного эхинококкоза печени // Хирургия. 2005. № 9. С. 39–44 / Chernyshev VN, Panfilov KA, Bogdanov VE. Lechenie gidatidnogo ekhinokokkoza pecheni [Treatment of hydatid echinococcosis of the liver]. Khirurgiya. 2005;9:39-44. Russian.
11. Шабров А.В., Бурбелло А.Т. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача, 2007. 396 с. / Shabrov AV, Burbello AT. Sovremennyye lekarstvennye sredstva: Kliniko-farmakologicheskiy spravochnik prakticheskogo vracha [Modern medicines: the Clinical-pharmacological directory of practitioners]; 2007. Russian.
12. Auclin F., Rat P., Tuil E., Boureau-Andrieux C., Morel C., Laplace O., Cambourieu C., Limon S., Nordmann J.P., Laroche L., Baudouin C. Clinical evaluation of the ocular safety of Amukine 0.06% solution for local application versus povidone iodine (Betadine) 5% solution for ocular irrigation) in preoperative antisepsis // J Fr Ophtalmol. 2002. № 25. P. 120–125 / Auclin F, Rat P, Tuil E, Boureau-Andrieux C, Morel C, Laplace O, Cambourieu C, Limon S, Nordmann JP, Laroche L, Baudouin C. Clinical evaluation of the ocular safety of Amukine 0.06% solution for local application versus povidone iodine (Betadine) 5% solution for ocular irrigation) in preoperative antisepsis. J Fr Ophtalmol. 2002;25:120-5.
13. Fletcher J., Ciancon J. Why life's a bleach (The Sodium Hypochlorite Story) // Environmental Science and Engineering Magazine – May, 1996. P. 27–28 / Fletcher J, Ciancon J. Why life's a bleach (The Sodium Hypochlorite Story). Environmental Science and Engineering Magazine – May; 1996.
14. Weisblatt J. Sodium Hypochlorite // Chemical Compounds. Project editor Charles B. Montney. Thomson Gale, 2006. P. 759–763 / Weisblatt J. Sodium Hypochlorite. Chemical Compounds. Project editor Charles B. Montney. Thomson Gale; 2006.

Библиографическая ссылка:

Киртанасов Я.П., Ившин В.Г. Обоснование применения гипохлорита натрия в качестве сколецидного препарата при лечении больных многокамерным гидатидным эхинококкозом печени. Экспериментальное исследование // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 53–56. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16357.

Bibliographic reference:

Kirtanasov YaP, Ivshin VG. Obosnovanie primeneniya gipokhlorita natriya v kachestve skolecidnogo preparata pri lechenii bol'nykh mnogokamernym gidatidnym ekhinokokkozom pecheni. Eksperimental'noe issledovanie [Substantiation for the use of sodium hypochlorite as a scolecide drug in the treatment of patients with multichamber hydatic echinococcosis of the liver. experimental study]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:53-56. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16357. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 613.693

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16108

**РОЛЬ ОБРАТНОЙ АФФЕРЕНТАЦИИ И МОТИВАЦИИ В ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ**

Е.В. БИРЮКОВА, Н.А. ВАСИЛЮК, В.В. АНДРИАНОВ

*Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр.4, каб.106, Москва, 119991, Россия*

Аннотация. В работе изучали динамику ряда психофизиологических показателей и показателей вариабельности сердечного ритма студентов в процессе решения учебного компьютерного теста. Исследование проведено в двух сериях: серия-1 (при среднем уровне мотивации) и серия-2 (при повышенном уровне мотивации и наличии обратной афферентации). Внутри каждой серии выделяли группы более и менее результативных испытуемых. Было установлено, что повышенный уровень мотивации и поэтапная обратная афферентация о ходе выполнения теста положительно влияют на эффективность выполнения задания. При этом у студентов серии-2 отмечено усиление влияний центральных механизмов и симпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного ритма, в то время как у испытуемых серии-1 преобладала роль парасимпатических влияний. При корреляционном анализе выявлены функциональные «сопряженные» пары, два компонента которых включали в себя исследуемые показатели. Общее число пар у более результативных студентов в каждой серии было выше, чем у менее результативных. Предполагается, что большее число распавшихся и меньшее число устойчивых сопряженных пар в группе более результативных студентов серии-2 в совокупности с активацией симпатического звена и центрального контура регуляции может быть как отражением дифференциации центральных механизмов обеспечения процессов тестирования, так и проявлением отрицательного эмоционального состояния при возросшем уровне мотивации.

Ключевые слова: учебное компьютерное тестирование, гемодинамика, вариабельность сердечного ритма, кардиоинтервалография.

Введение. Процессы формирования целенаправленной деятельности и их вегетативное обеспечение остаются важнейшими вопросами, как теоретического характера, так и прикладного значения в практикой психологии и педагогике. Известно, что когнитивная деятельность студентов имеет свои особенности, определяемые спецификой учебного процесса [12,15]. Большое значение при осуществлении учебной деятельности отводится мотивации и наличию обратной связи о ходе выполнения учебного задания [3,6-8]. Наряду с этим, в обеспечении поведения активно участвует вегетативная нервная система, регулируя, в частности, работу сердца и сосудов, а также метаболизм тканей, согласно потребностям [12,16]. Психофизиологическое состояние студентов и его вегетативное обеспечение в процессе обучения на протяжении года является важнейшим показателем адаптационных процессов учащихся [2,5].

Цель исследования – изучение динамики ряда психофизиологических и сердечно-сосудистых показателей в процессе выполнения студентами учебного компьютерного теста при разных уровнях мотивации в отсутствии или при наличии поэтапной обратной

афферентации о ходе выполнения задания.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 64 студента-медика (по 32 человека – 16 юношей и 16 девушек в возрасте 19–22 лет в каждой серии). Перед началом исследования студенты давали информированное согласие на участие в работе.

Испытуемым было предложено компьютерное тестовое задание, состоящее из 30 вопросов разной степени сложности по курсу нормальной физиологии, представленных в трех вариантах построения с одним правильным вариантом, с несколькими – ответ по коду, определить верно или неверно каждое из двух утверждений и связь между ними). Время решения не ограничивалось. Задание считалось выполненным, если количество правильных ответов равнялось 50% и более.

За неделю до основного испытания для каждого студента были определены уровень личностной тревожности по Спилбергеру, полуширное доминирование по тесту «художник-мыслитель», психофизиологическая установка по Айзенку, параметры сенсомоторных задач (простой сенсомоторной реакции и реакции на движущийся объект). В день тестирова-

ния оценивалась ситуационная тревожность, непосредственно перед решением компьютерного теста измеряли систолическое (СД) и диастолическое (ДД) артериальное давление по методу Короткова, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали кардиоинтервалограмму (КИГ) в течение 5 мин. с использованием аппаратно-программного комплекса «Варикард» [6].

Перед выполнением задания студентам давалась инструкция по решению тестов. Исследование проводилось в двух сериях. В *серии-1* испытуемые должны были просто выполнить задание «хорошо и быстро». Общая оценка результата – «задание выполнено» или «задание не выполнено» появлялась на экране монитора после решения всех 30 вопросов теста. В *серии-2* для создания дополнительной мотивации в случае успешного выполнения задания студенту засчитывали сдачу контрольной по текущему разделу курса. Кроме того, качестве обратной афферентации при ответе на каждый тестовый вопрос на экран выводилась информация о правильности выбранного ответа («верно» или «неверно»). По окончании тестирования повторно регистрировали КИГ в течении 5 минут, определяли СД, ДД и ЧСС.

На основании полученных данных расчетным способом были определены следующие гемодинамические показатели: пульсовое давление (ПД), среднединамическое давление (СДД), ударный и минутный объем крови (УОК и МОК), периферическое сопротивление сосудов (ПСС), сердечный цикл (СЦ) были определены расчетным способом.

На основе кардиоинтервалограммы, регистрируемой в течение 5 мин были проанализированы статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: среднеквадратичное отклонение (*SDNN*), коэффициент вариации (*CV*), *pNN50* – процент пар последовательных кардиоинтервалов, различающихся более, чем на 50 мс, *RMSDD* – квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар нормальных интервалов (*NN*). По данным вариационной пульсометрии определены мода (*Mo*), амплитуда моды (*Amo*), стресс-индекс напряжения (*SI*). Были изучены спектральные характеристики, выраженные в процентах от суммарной мощности (*TP*): высокочастотный (*PHF*), низко (*PLF*) и очень низкочастотный (*PVLF*) компоненты спектра; рассчитан индекс централизации (*IC*).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ «*Statistica 6*», «*Microsoft office excel 2007*». В работе использовались критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона, метод ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение. По рейтингу эффективности выполнения учебного задания испытуемые каждой серии были разделены на группы менее и более результативных студентов. В *серии-1* средняя эффективность менее результативных студентов составила 33,8%, более результативных – 53,3%, (в серии-2, соответственно 39,2% и 75,8%).

Средняя эффективность менее и более результативных испытуемых *серии-2* – 39,2% и 75,8% соответственно. И в *серии-1*, и в *серии-2* время выполнения компьютерного теста менее результативными студентами было больше, чем в группах более результативных ($p<0,05$).

У менее результативных студентов *серии-1* показатель «точно» реакции на движущийся объект (4,75%) был ниже, чем у менее результативных испытуемых *серии-2* (8,76%), $p<0,01$. Время выполнения простой сенсомоторной реакции более результативными испытуемыми *серии-1* было больше, чем в соответствующей группе *серии-2* (276,95 мс против 257,92 мс, $p<0,05$).

При сравнении гемодинамических характеристик и показателей вариабельности сердечного ритма менее результативных студентов *серии-1* и *серии-2* до выполнения учебного компьютерного тестирования у первых установлено достоверно меньшее значение ЧСС, МОК, очень низкочастотного компонента спектра (*PVLF*), *IC* и достоверно большее значение периферического сопротивления сосудов (ПСС), показателей активности парасимпатического звена регуляции – *RMSDD*, *PHF*. После тестирования у менее результативных испытуемых *серии-1* выявлено достоверно большее значение *RMSDD*, *pNN50*, *SDNN* и достоверно меньшие показатели ЧСС и *SI* (табл. 1). У менее результативных студентов *серии-1* после выполнения задания отмечено двухкратное увеличения мощности очень низкочастотного компонента спектра (*PVLF*), чего не наблюдалось у студентов *серии-2*.

При сравнении групп более результативных студентов *серии-1* и *серии-2* до выполнения учебного компьютерного тестирования для первых было характерно достоверно меньшее значение ЧСС, ДД, показателей, характеризующих симпатико-адреналовую активность (*PLF*, *SI*), а также *IC* и достоверно большее значение *RMSDD*, *pNN50*, *PHF*, характеризующих парасимпатическое звено регуляции сердечного ритма, а также ударного объема (УО) (табл. 2). После тестирования к полученным различиям можно прибавить достоверно большее значение стандартного отклонения (*SDNN*) и коэффициента вариации (*CV*), что в совокупности с полученными данными до выполнения компьютерного тестирования указывает на преобладание у более результативных испытуемых *серии-1* автономного контура и, в частности, парасимпатического компонента в регуляции сердечного ритма. Большая доля высокочастотного спектра (40,88% при средних принятых 10-30%) подтверждает предыдущее предположение и свидетельствует о значительном вкладе дыхательных волн в вариабельность ритма сердца. С другой стороны, можно утверждать о большей активности центральных механизмов и симпатического звена у более результативных студентов *серии-2*. У испытуемых этой группы среднее значение *PLF* (53,3%) превышало референсные значения (15-45%), что го-

ворит о чрезмерной активности вазомоторного центра. Превышающее норму (80–150 усл. ед.) значение стресс индекса до (165,94 усл. ед.), в особенности после тестирования (214,25 усл. ед.), указывает на активацию центрального контура и усиление симпатической регуляции [4].

Таблица 1

Гемодинамические характеристики и показатели вариабельности сердечного ритма менее результативных студентов серии-1 и серии-2 до и после выполнения задания

Показатели	До выполнения задания		После выполнения задания	
	Серия 1 (1)		Серия 2 (2)	
	Серия 1 (3)	Серия 2 (4)	Серия 1 (3)	Серия 2 (4)
СД мм.рт.ст.	125,88±16,73	123,5±19,8	119,5±18,15	118,9±14,3
ДД мм.рт.ст.	73,56±8,78	73,6±8,1	68,44±10,76	70±6,2
ЧСС уд/мин	67,9***±8,49	81,1±9,6	66,3±6,99*	73,7±8,6
СДД мм.рт.ст.	90,99±10,8	90,2±11,3	85,46±12,52	86,3±7,1
УО мл	65,81±6,39	64,6±6,9	68,06±7,39	66,1±8,8
МОК мл/мин	4485**±789,39	5227,2±753,3	4514±725,09	4849,9±733,8
ПСС дин.с.см ⁻⁵	1681,3**±444,94	1390,6±182,8	1559,6±409,29	1444,6±207,3
RMSSD мс	56,06**±22,63	44,88±30,32	53,94±15,13*	39,25±20,45
pNN50, %	31,93±19,1	20,56±19,24	32,54±16,53*	17,66±16,53
SDNN мс	67,31±21,35	65,25±23,87	70,44±11,47*	61,56±15,17
CV, %	7,67±1,9	8,6±2,83	8,05±1,3	8,03±1,6
AMo50, %	34,16±12,7	36,16±10,84	31,76±7,95	36,44±9,15
SI, усл. ед.	79,69±62,44	90,13±55,44	53,81±21,64*	85,25±48,36
PHF, %	42,3**±17,67	30,52±16,25	31,73±13,13	28,93±18,28
PLF, %	43,48±14,66	48,66±12,33	42,61±9,84	49,68±15,31
PVLF, %	14,19**±5,53	20,82±8,86	25,65±9,98	21,38±10,79
IC	1,81**±1,24	3,14±1,97	3,03±2,55	3,57±2,19

Примечание: – $p<0,05$ при сравнении с группой (2); *** – $p<0,001$ при сравнении с группой (2); * – $p<0,05$ при сравнении с группой (4); ** – $p<0,01$ при сравнении с группой (4)

При проведении корреляционного анализа были выявлены функциональные пары, компоненты которых включали в себя исследуемые гемодинамические и психофизические показатели, а также показатели вариабельности сердечного ритма, время и эффективность выполнения учебного задания. Такие пары названы *сопряженными*. Установлено, что наибольшее число сопряженных пар включало в себя два показателя вариабельности сердечного ритма, затем пары с показателем сердечного ритма и гемодинамическим показателем, далее – пары с психофизическим показателем и показателем состояния сердечно-сосудистой системы и, наконец, пары с двумя гемодинамическими показателями.

Среди сопряженных пар выделили: устойчивые, распавшиеся (существовавшие до тестирования) и возникшие (появившиеся после выполнения задания). И до, и после выполнения задания во всех исследуемых группах преобладали устойчивые сопряженные пары. Общее число устойчивых пар у более

результативных студентов в каждой серии было выше, чем у менее результативных.

Таблица 2

Гемодинамические характеристики и показатели вариабельности сердечного ритма более результативных студентов серии-1 и серии-2 до и после выполнения задания

Показатели	До выполнения задания		После выполнения задания	
	Серия-1 (1)	Серия-2 (2)	Серия-1 (3)	Серия-2 (4)
СД мм.рт.ст.	121,44±12,95	120,4±12	115,63±13,25	120,1±15,5
ДД мм.рт.ст.	68,75**±7,49	78,6±9,7	67,63±5,999	75,2±10,4
ЧСС уд/мин	68,9***±11,96	90,6±18,9	69,8±12,56	81,4±16,1
СДД мм.рт.ст.	86,32±8,54	92,6±9,9	83,63±7,44	90,2±11,1
УО мл	68,8***±6,33	57,3±7,1	66,89±6,44	60,9±8,3
МОК мл/мин	4745,94±1006,25	5121,5±866	4683,88±1061,51	4905,5±841,5
ПСС дин.с.см ⁻⁵	1507,8±320,25	1477,4±274,2	1502,6±403,75	1495,5±247,5
RMSSD мс	64,94**±34,94	34,88±19,9	62,19**±31,9	35,56±20,42
pNN50 %	35,6***±21,99	14,28±16,2	29,54**±19,77	13,81±14,74
SDNN мс	74,13±28,48	60±25,84	81,06**±36,17	53,94±23,6
CV %	8,39±2,42	8,47±2,81	9,24**±3,11	7,27±2,51
AMo50 %	32,53±12,71	41,74±20,31	33,3±12,46	46,83±22,3
SI усл. ед.	72,63**±54,74	165,94±153,2	68,94**±55,82	214,25±273,12
PHF %	40,88**±16,35	25,56±13,13	33,94**±12,58	25,8±13,45
PLF %	44,01**±12,74	53,3±10,51	47,23±11,05	52,83±14,49
PVLF %	15,13±8,55	21,13±10,97	18,8±9,04	21,39±9,62
IC	1,96**±1,54	4,15±3,24	2,27**±1,03	3,85±2,37

Примечание: – $p<0,05$ при сравнении с группой (2); ** – $p<0,01$ при сравнении с группой (2); *** – $p<0,001$ при сравнении с группой (2); * – $p<0,05$ при сравнении с группой (4); ** – $p<0,01$ при сравнении с группой (4)

Таблица 3

Динамика формирования сопряженных пар до и после выполнения задания у менее и более результативных студентов серии-1 и серии-2

Динамика пар	Число пар ДО выполнения задания			
	Менее результативные	Более результативные	Серия 1	Серия 2
Распавшиеся	19*	11*	9**	24*
Устойчивые	28*	43	54*	42
Всего	47	54	63	66
Число пар ПОСЛЕ выполнения задания				
Устойчивые	28*	43*	54*	42*
Возникшие	17	23	15	20
Всего	45	66	69	62

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с ячейкой, расположенной справа; + – достоверные различия по сравнению с нижерасположенной ячейкой

У менее результативных испытуемых *серии-1* как до, так и после тестирования общее количество сопряженных пар оказалось меньше, чем в *серии-2*. У них же было достоверно меньше устойчивых и больше распавшихся пар (табл. 3).

При сравнении групп более результативных студентов картина иная – в *серии-1* устойчивых пар больше, а распавшихся меньше, чем в *серии-2* (табл. 3). Большее число распавшихся и меньше устойчивых пар, наряду с упомянутым выше большим значением *SI* у более результативных студентов *серии-2* может быть как отражением дифференциации центральных механизмов обеспечения процессов тестирования, так и проявлением отрицательного эмоционального состояния при возросшем уровне мотивации.

Согласно теории функциональных систем [1], мотивация и обратная аfferентация являются компонентами начальной стадии формирования поведения – аfferентного синтеза. Мотивация представляет собой энергетическую основу поведения; извлекая из памяти опыт, позволяющий организму достичнуть потребный результат, она играет ключевую роль в выборе субъектом определенной линии поведения и, соответственно, его физиологического обеспечения. С помощью обратной аfferентации мозг воспринимает и оценивает аппаратом акцептора результата действия пошаговые (этапные) и конечный результаты поведения. При затруднении достижения индивидуумами полезных приспособительных результатов возникает конфликтная ситуация. Гомеостатические показатели и функциональные системы, их обеспечивающие в динамически изменяющихся взаимоотношениях включаются в обеспечение интеллектуальной деятельности студентов. В работах ряда авторов показано влияние обратной связи [7] и мотивации [9, 12] на успешность учебной деятельности. В настоящем исследовании средний рейтинг эффективности выполнения тестового задания испытуемыми *серии-2* был выше, чем в соответствующих группах *серии-1*, что указывает на положительное влияние поэтапной обратной аfferентации и мотивации на результативность решения компьютерного теста. При этом более результативные студенты выполняли тестовое учебное задание не только лучше, но и быстрее, чем менее результативные испытуемые.

У студентов *серии-2* по сравнению с *серий-1* отмечена активация центрального контура и усиление симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма (достоверно большее значение *PVLF*, *PLF*, *IC*, *SI*). У испытуемых *серии-1* преобладала роль автономного контура и, в частности, парасимпатического компонента (показатели *pNN50*, *RMSDD*, *SDNN*, *PHF*). В литературе имеются данные, что очень низкочастотные колебания отражают активность над-

сегментарных отделов мозга и, в частности, активируются при психическом и эмоциональном возбуждении [10,14]. Во время первой фазы психоэмоционального стресса (реакция тревоги) в организме появляются изменения, характеризующиеся повышением тонуса симпатической системы и другими сдвигами вегетативной нервной системы [11]. Таким образом, наблюдаемая в *серии-2* динамика показателей может представлять собой проявление отрицательного эмоционального состояния при возросшем уровне мотивации.

Сообщение результата ведет к тому, что испытуемый устанавливает для себя уровень притязаний, превосходящий достигнутый им ранее результат; цель – превзойти полученные результаты – позволяет испытуемому развить чрезвычайные усилия [13]. Корреляционный анализ установил противоположные закономерности динамики формирования сопряженных пар в группах более и менее результативных студентов. Так, при наличии обратной аfferентации и возросшем уровне мотивации у менее результативных испытуемых число устойчивых сопряженных пар было выше, а распавшихся – ниже, чем в *серии-1*. При сравнении групп более результативных студентов картина иная (в *серии-2* устойчивых пар меньше, распавшихся – больше). Следует отметить, что значение стресс-индекса у более результативных студентов *серии-2* превышало референсные. Возможно, более высокий уровень когнитивной деятельности с достижением лучшего результата более успешными испытуемыми обеспечивается посредством роста напряжения регуляторных систем организма и изменения привычных механизмов регуляции сердечного ритма.

Выходы:

- Более результативные студенты выполняли тестовое учебное задание быстрее, чем менее результативные испытуемые.
- Увеличение мотивации и наличие поэтапной обратной аfferентации о ходе выполнения теста способствует росту эффективности решения учебного компьютерного теста.
- При возросшем уровне мотивации увеличивается эмоциональное напряжение, отмечается активация центрального контура и усиление симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма.

Достижение лучшего результата более успешными испытуемыми обеспечивается посредством увеличения напряжения регуляторных систем организма и изменения механизмов регуляции сердечного ритма.

ROLE OF BACK AFFERENTATION AND MOTIVATION IN HEMODYNAMIC MECHANISMS OF STUDENT'S COGNITIVE ACTIVITY

E.V. BIRYUKOVA, N.A. VASILYUK, V.V. ANDRIANOV

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (The Sechenov University), Bolshaya Pirogovskaya Str., 2, bld.4, office 106, Moscow, 119991, Russia

Abstract. In this research, we have explored dynamics of variety of psychophysiological parameters and characteristics of heart rate variability in students during solving educational computer test. The research made in two experimental sessions: session-1 with medium level of motivation and session-2 with high level of motivation and presence of reverse afferentation. In each session, groups of more and less effective examinees were distinguished. It was realized that high level of motivation and stepwise reverse afferentation influence effectiveness of making test in a positive way. Furthermore, students of the session-2 demonstrated increasing influence of central mechanisms and sympathetic division of the autonomic nervous system on heart rate regulation. At the same time, parasympathetic influences dominated in students of the session-1. Correlation analysis shown functional linked pairs, where two components included tested parameters. Total number of pairs in more effective students of each session was higher than in less effective ones. It is suggested that large number of disintegrated and small amount of sustainable pairs in group of more effective students in session-2, in combination with activation of sympathetic part and central contour of regulation may characterize differentiation of central mechanisms of providing testing processes, likewise demonstration of negative emotional state with an increased level of motivation.

Key words: computer testing, hemodynamics, heart rate variability, cardiotintervalgraphy.

Литература/References

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968, 545 с. / Anohin PK. Biologiya i nejrofiziologiya uslovnogo refleksa [Biology and neurophysiology of conditioned reflex]. Moscow: Medicina; 1968. Russian.
2. Ахмедова О.О., Оvezgельдыева Г.О., Григорьян А.Г. Психофизиологическое состояние студентов-первокурсников с разным уровнем двигательной активности // Физиология человека. 2011. Т. 37, №5. С. 84–90 / Ahmedova OO, Ovezgeldyeva GO, Grigor'yan AG. Psihofiziologicheskoe sostoyanie studentov-pervokurstnikov s raznym urovnem dvigateľnoj aktivnosti [Psychophysiological state of first-year students with different levels of motor activity]. Fiziologiya cheloveka. 2011;37(5):84-90. Russian.
3. Бабиченко Н.Е., Токаева А.К., Головченко В.М., Понукалина Е.В., Смышляева И.В.. Роль мотивации у студентов к обучению для повышения качества образовательного процесса. Материалы XXII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Воронеж, 2017. С. 1248–1249 / Babichenko NE, Tokaeva AK, Golovchenko VM, Ponukalina EV, Smyshlyayeva IV. Rol' motivacii u studentov k obucheniyu dlya povysheniya kachestva obrazovatel'nogo processa. Materialy HKH111 s"ezda fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova [The role of motivation of students to learn to improve the quality of the educational process. Materials XXII Congress of the physiological society named after I. p. Pavlov]. Voronezh; 2017. Russian.
4. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. №24. С. 65–87 / Baevskij RM. Analiz variabil'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekommendacii) [Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines)]. Vestnik aritmologii. 2001;24:65–87. Russian.
5. Джебраилова Т.Д., Сулейманова Р.Г., Иванова Л.И., Иванова Л.В. Индивидуальные особенности вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности студентов при компьютерном тестировании // Физиология человека. 2012. Т. 38, №5. Р. 58–66 / Dzhebrailova TD, Suleimanova RG, Ivanova LI, Ivanova LV. Individual'nye osobennosti vegetativnogo obespecheniya celennapravlennoj deyatel'nosti studentov pri komp'yuternom testirovaniyu [Individual characteristics of vegetative provision of purposeful activities of students under computer testing]. Fiziologiya cheloveka. 2012;38(5):58-66. Russian.
6. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Еськов В.В. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139 / Zilov VG, KKHadarcev AA, Es'kov VM, Es'kov VV. EHksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoj-chivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical robustness of the samples of RR-intervals]. Byul-leten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;164(8):136-9. Russian.
7. Кувшинов Д.Ю., Колесников А.О.. Сезонная динамика некоторых психофизиологических параметров студентов-медиков с разной мотивацией достижений // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №10. С. 188–190 / Kuvshinov DYU, Kolesnikov AO. Sezonnaya dinamika nekotoryh psihofiziologicheskikh parametrov studentov-medikov s raznoj motivacijej dostizhenij [Seasonal dynamics of some psychophysiological parameters of medical students with different achievement motivation]. Mezh-dunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh is-sledovanij. 2013;10: 188-90. Russian.
8. Меркулова М.А., Лапкин М.М., Куликова Н.А. Обратная связь и фактор времени в формировании системной организации целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. 2014. №1. С. 50–59 / Merkulova MA, Lapkin MM, Kulikova NA. Obratnaya svyaz' i faktor vremeni v formirovaniyu sistemnoj organizacii celennapravlennoj povedeniya cheloveka pri vosproizvedenii zritel'nyh obrazov [Feedback and time factor in the formation of the system organization of purposeful human behavior in the reproduction of visual images]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. Akademika I.P. Pavlova. 2014;1:50-9. Russian.
9. Новикова А.П. Особенности реализации мотивации достижения и ее кардио-респираторного обеспечения у студентов в ходе учебного процесса. Автореф. дисс.

к.м.н., 2011. 146 с. / Novikova AP. Osobennosti realizacii motivacii dostizheniya i ee kardio-respiratornogo obespecheniya u studentov v hode uchebnogo processa [Features of implementation of achievement motivation and its cardio-respiratory support in students during the educational process] [dissertation]; 2011. Russian.

10. Поль Фресс, Жан Пиаже. Экспериментальная психология. Выпуск V, 1975. 283 с. / Pol' Fress, ZHan Piazhe. EHksperimental'naya psihologiya [Experimental psychology]. Vypusk V; 1975. Russian.

11. Севрюкова Г.А. Анализ вариабельности сердечного ритма при моделировании стрессогенных факторов учебной деятельности студентов. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение. Тезисы докладов IV всероссийского симпозиума с международным участием; 2008. С. 277–280 / Sevryukova GA. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri modelirovaniu stressogenykh faktorov uchebnoj deyatel'nosti studentov. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoretycheskie aspekty i prakticheskoe primenenie. Tezisy dokladov IV vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem [Analysis of heart rate variability in the modeling of stress factors of educational activity of students. Heart rate variability: theoretical aspects and practical application. Abstracts of the IV all-Russian Symposium with international participation]; 2008. Russian.

12. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М. Психоэмоциональное напряжение у человека: возможности объективной диагностики. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение. Тезисы докладов IV всероссийского симпозиума с международным участием, 2008. С. 280–283 / Sidorenko GI, Komissarova SM. Psihoemocional'noe napryazhenie u cheloveka: vozmozhnosti ob"ektivnoj diagnostiki. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoretycheskie aspekty i prakticheskoe primenenie. / Tezisy dokladov IV vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem [Psycho-emotional stress in humans: the possibility of objective diagnosis. Heart rate variability: theoretical aspects

and practical application. Abstracts of the IV all-Russian Symposium with international participation]; 2008. Russian.

13. Судаков К.В., Андрианов В.В. Теория функциональных систем как основа формирования системного мировоззрения студентов-медиков // Сеченовский вестник. 2012. Т. 7, №1. С. 29–34 / Sudakov KV, Andrianov VV. Teoriya funktsional'nyh sistem kak osnova formirovaniya sistemnogo mirovozzreniya studentov-medikov [The theory of functional systems as a basis for the formation of a systemic worldview of medical students]. Sechenovskij vestnik. 2012;7(1):29-34. Russian.

14. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторирования вариабельности ритма сердца. // Вестник аритмологии. 2003. №32. С. 15–23 / Haspekova NB. Diagnosticheskaya informativnost' monitorirovaniya variab'nosti ritma serdca [Diagnostic informativeness of heart rate variability monitoring]. Vestnik aritmologii. 2003;32:15-23. Russian.

15. Шипицин А.И., Кутепова О.А. Современные тенденции и проблемы высшего образования. В сб.: Академическая наука - проблемы и достижения. Матер. XI междунар. научно-практ. конф., 2017. С. 34–39 / SHipicin AI, Kutepova OA. Sovremennye tendencii i problemy vysshego obrazovaniya. V sb.: Akademicheskaya nauka - problemy i dostizheniya. Mater. XI mezhdun. nauchno-prakt. konf. [Modern trends and problems of higher education. In sat.: Academic science-problems and achievements. Matera. XI international. scientific practice. Conf.]; 2017. Russian.

16. Annie T. Ginty, Thomas E. Kraynak, James P. Fisher, Peter J. Gianaros. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease // Autonomic Neuroscience. 2017. Vol. 207, №11. P. 2–9 / Annie T Ginty, Thomas E Kraynak, James P Fisher, Peter J. Gianaros. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. Autonomic Neuroscience. 2017;207(11):2-9.

Библиографическая ссылка:

Бирюкова Е.В., Василюк Н.А., Андрианов В.В. Роль обратной афферентации и мотивации в гемодинамических механизмах обеспечения когнитивной деятельности студентов // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 57–62. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16108.

Bibliographic reference:

Biryukova EV, Vasilyuk NA, Andrianov VV. Rol' obratnoj afferentatsii i motivatsii v gemodinamicheskikh mehanizmakh obespecheniya kognitivnoy deyatel'nosti studentov [Role of back afferentation and motivation in hemodynamic mechanisms of student's cognitive activity]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 57-62. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16108. Russian.

К ВОПРОСУ О ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВА ЛХТ-14-10

М.О. ДУДИНА, Е.В. БЛИНОВА, Д.А. РОЩИН, Д.С. БЛИНОВ, А.И. МАКСИМКИН

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
ул. Большевистская, д. 68, г. Саранск, 430005, Россия, e-mail: bev-saransk@yandex.ru*

Аннотация. В опытах на 40 белых нелинейных мышах обоего пола весом 18–22 г изучена острая токсичность соединения ЛХТ-14-10 при внутрижелудочном введении. Показатель LD₅₀ равен 5000±90 мг/кг (доверительный интервал при 95% уровне значимости – 4730–6270 мг/кг). На сингенной опухолевой модели – карциноме легкого *Lewis* у линейных иммунодефицитных мышей *C₅₇Bl/6* внутрижелудочное введение изучаемого вещества в дозе 50 мг/кг в сутки на протяжении 5 суток с 7 днями после трансплантации опухолевых клеток сопровождается статистически значимым снижением объема опухоли при сравнении с животными контрольной группы и группой животных, получавших препарат сравнения циклофосфамида в эквивалентной дозе, на 14-х и 22-х сутках наблюдения. В эти же временные интервалы под действием ЛХТ-14-10 увеличивался и индекс торможения роста опухоли. При изучении антиметастатического действия вещества при его внутрижелудочном введении на протяжении 5 суток установлено значимое снижение как количества, так и объема метастатического поражения легких животных при сравнении с мышами контрольной группы и группы препарата сравнения циклофосфамида, на 21-е сутки формирования опухоли. Следовательно, соединение ЛХТ-14-10 обладает противоопухолевой и антиметастатической активностью в отношении карциномы легкого, при этом вещество менее токсично, чем препарат сравнения циклофосфамида.

Ключевые слова: ЛХТ-14-10, противоопухолевая активность, антиметастатическое действие, циклофосфамид, карцинома легкого *Lewis*, острая токсичность, внутрижелудочное введение.

Введение. Рак легкого формируется в результате онкогенной альтерации ткани – эпителия респираторного тракта, в частности, бронхов, бронхиол и альвеол. Множественные морфологические, молекулярные и генетические изменения влекут за собой аккумуляцию злокачественных клеток [5,11]. Немелкклеточный рак легкого наиболее часто встречающаяся форма заболевания, составляющая не менее 80% от всех злокачественных процессов легких, при этом аденоактинома занимает лидирующие позиции (40% всех случаев онкологического поражения органа). Выбор методов лечения определяется совокупностью следующих факторов, относящихся как к пациенту, так и к опухоли: гистологическая форма рака, стадия развития опухоли, молекулярно-биологическая характеристика опухолевых клеток, общее состояние пациента и коморбидность [8]. При этом в спектре возможных воздействий клиницисты могут выбирать хирургические, лучевые, химиотерапевтические методы или их комбинации [7]. Несмотря на то, что химиотерапевтические методы лечения чрезвычайно широко используются в онкологии, фармакологическое лечение рака легкого имеет ряд сдерживающих факторов, ведущим среди которых является трудность создания высоких действующих концентраций препарата в легочной ткани, даже при введении в высоких дозах [4].

В последние годы в связи с успехами в области молекулярной биологии, генетике, иммунологии были вскрыты разнообразные молекулярные изменения – мутации и генные трансформации, отвечающие за процесс развития опухолевой ткани, и, следовательно, определяющих прогноз заболевания [10]. Фармакотерапевтические подходы, базирующиеся на определенных молекулярных механизмах развития опухоли, определяют сущность направлен-

ной, таргетной или персонализированной терапии. Подобные химиотерапевтические протоколы воздействуют на конкретные биологические мишени и существенно повышают продолжительность жизни, особенно у пациентов, которым не показано хирургическое лечение [9]. В ряде исследований на целостных организмах и в культуре клеток была показана перспективность использования соединений – производных моноконденсированных и бициклических систем – для химиотерапии ряда злокачественных новообразований [6].

Цель исследования – изучение противоопухолевой и антиметастатической активности одного из представителей группы – вещества ЛХТ-14-10.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в лаборатории специфической фармакологической активности лекарственных средств университета с соблюдением требований приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Европейской конвенции по защите позвоночных животных, основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Протоколы лабораторных экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (20 ноября 2017 года, протокол №11). Объектом исследования являлось соединение с лабораторным шифром ЛХТ-14-10, синтезированное в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «ВНИЦ БАВ» (Россия) в виде фармацевтической субстанции (ФС)¹.

¹ Авторы выражают признательность лауреату Государственной премии Российской Федерации, д.х.н., профессору С.Я. Скачиловой за любезно предоставленную фармацевтическую субстанцию для исследования в рамках настоящей работы

Острую токсичность ЛХТ-14-10 изучили в опытах на белых беспородных мышах (40 особей обоего пола весом 19–22 г, полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) при внутрижелудочном введении ФС в крахмальном клейстере объемом 0,8–0,9 мл в возрастающих концентрациях. В случае превышения общего объема вводимого вещества 1,0 мл осуществляли кратное введение через каждые 30 мин. Показатель ЛД₅₀ рассчитывали методом Личфилда–Уилкоксона [2].

Противоопухоловую активность вещества оценивали в сингенной опухолевой системе – карциноме легкого *Lewis (LLC)* на линейных иммунодефицитных мышах *C57Bl/6*, полученных из питомника *SFP* лабораторных животных – филиала ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (г. Пущино) при внутрижелудочном введении ФС и циклофосфамида (препарат сравнения, использовали официальную лекарственную форму производства АО «Биохимик», Россия во флаконах по 200 мг) в дозе, составляющей 1% от показателя ЛД₅₀ при данном пути введения, объемом 0,8–1,0 мл в крахмальном клейстере, через 72 часа после перевивки опухоли в течение 5 суток. Опухоль формировали подкожной трансплантацией взвеси опухолевых клеток *LLC* в область бедра задней лапки слева в количестве 1×10^6 клеток в растворе Хенкса (ООО «Биолот», Россия). Была использована опухолевая система из коллекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Противоопухоловое действие ФС и её антиметастатическую активность оценивали в соответствии с действующими методическими рекомендациями [3] путем измерения размеров первичного опухолевого узла, его массы (в конце эксперимента), расчета индекса торможения роста опухоли (ТРО). Количество метастазов в легких подсчитывали после фиксации их в растворе Карнуга с помощью бинокулярной лупы МБС-9 при увеличении 8×2.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики [1], использовали параметрические (*t* Стьюдента и Ньюмена–Кейлса) критерии. Нормальность распределения определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа или критерия Шапиро–Уилка. Использовали пакет программ по статистике *BioStat*.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования изучили острую токсичность ФС вещества ЛХТ-14-10 при внутрижелудочном введении белым лабораторным мышам. Результаты исследования моноконденсированной системы, а также препарата сравнения циклофосфамида, представлены в табл. 1. Из предлагаемых в таблице данных хорошо видно, что исследуемое соединение более, чем в десять раз менее токсично, нежели референтное лекарственное средство циклофосфамид при введении внутрь. При этом, исследуемое вещество с лабораторным шифром ЛХТ-14-10 относится к классу 4

(нетоксичные вещества) классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТом 12.1.007 – 76.

Таблица 1

Острая токсичность вещества ЛХТ-14-10 при внутрижелудочном введении мышам

Соединение (препарат)	ЛД ₅₀ , мг/кг, $M \pm m$	Доверительный интервал при $p=0,05$
Циклофосфамид (препарат сравнения)	360±10	310±410
Производное аминохромена с лабораторным шифром ЛХТ-14-10	5000±90*	4730±6270

Примечание: * – различия статистически достоверны ($p=0,003$, одномерный дисперсионный анализ, критерий *t* Стьюдента)

Результаты исследования противоопухолового действия соединения из группы производных моно-конденсированных и бициклических систем на модели сингенной опухоли – карциномы легкого Льюис представлены в табл. 2. Из представленных данных хорошо видно, что внутрижелудочное введение изучаемого вещества в дозе 50 мг/кг в сутки на протяжении 5 суток с 7 дня после трансплантации опухолевых клеток животным сопровождается статистически значимыми различиями в объеме опухоли между контрольной группой и группой животных, получавших препарат сравнения циклофосфамид в эквивалентной дозе, на 14-х и 22-х сутках наблюдения. В эти же временные интервалы статистической значимостью отличался и индекс торможения роста опухоли.

Таким образом, в отличие от препарата сравнения, производное с лабораторным шифром ЛХТ-14-10 отличается большей силой противоопухолового действия в отношении первичного опухолевого узла, формирующегося в месте трансплантации опухолевых клеток в организме мышей.

Таблица 2

Характеристика противоопухолового эффекта ЛХТ-14-10 при его внутрижелудочном введении мышам с *LLC* коротким курсом – в течение 5 суток

Соединение, лекарственный препарат, доза	Объем опухоли в мм^3		Индекс торможения роста опухоли на 22 сутки
	14 сутки	22 сутки	
Контроль с <i>LLC</i> (крахмальный клейстер) <i>n</i> =7	4726±24	8577±31	-
Циклофосфамид (препарат сравнения) <i>n</i> =7 18,0 мг/кг/сут	3252±17*	6684±28*	22,0
Производное с лабораторным шифром ЛХТ-14-10 <i>n</i> =7 50,0 мг/кг/сут	2496±19 ^a	4176±22 ^a	51,3

Примечание: * – различия при сравнении с контролем с *LLC* статистически достоверны при $p<0,05$; ^a – различия при сравнении с контролем и циклофосфамидом статистически достоверны при $p<0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса)

Таблица 3

Антиметастатический эффект ЛХТ-14-10 при курсовом внутрижелудочном введении у мышей с LLC

Соединение (препарат)	Частота метастазирования	Среднее число поверхностных метастазов	Индекс ингибирования метастазирования
Контроль с LLC (крахмальный клейстер) n=7	100	97,2±4,3	-
Циклофосфамид (препарат сравнения) n=7 18,0 мг/кг	90	72,4±2,5*	25,5
Производное с лабораторным шифром ЛХТ-14-10 n=7 50,0 мг/кг	70	56,3±2,8 ^a	42,0

Примечание: * – различия при сравнении с контролем с опухолью статистически достоверны при $p<0,05$; ^a – различия при сравнении с контролем и циклофосфамидом (препаратором сравнения) статистически достоверны при $p<0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса)

В заключительной части исследования оценили антиметастатическое действие исследуемого соединения с лабораторным шифром ЛХТ-14-10 на сингенной опухолевой модели. Из представленных в табл. 3 данных видно, что внутрижелудочное введение ЛХТ-14-10 в изучаемой дозе на протяжении

5 суток сопровождается статистически значимыми различиями как в количестве, так и объеме метастатического поражения легких животных при сравнении с мышами контрольной группой и группы животных, получавших референтное противоопухолевое средство циклофосфамид в эквивалентной дозе, на 22-е сутки формирования опухоли.

Заключение. Таким образом, анализируя полученные результаты, можно отметить, что курсовое (в течение 5 суток) внутрижелудочное введение фармацевтической субстанции вещества ЛХТ-14-10, по химической природе являющегося представителем класса моноконденсированных и бициклических систем, сопровождается формированием противоопухолевого и антиметастатического эффекта, не уступающего по своей силе референтному противоопухолевому средству из группы алкилирующих соединений циклофосфамида. При этом, по своим токсикологическим характеристикам исследуемое вещество значительно превосходит препарат сравнения. Полученные результаты позволяют предполагать большую селективность противоопухолевого эффекта исследуемого соединения, позволяющую при сопоставимой активности, оказывать меньшее негативное влияние на организм животного, чем это наблюдается у представителя классической группы химиотерапевтических противоопухолевых средств.

ON ANTI-TUMOR AND ANTI-METASTATIC EFFECTS OF LHT-14-10

M.O. DUDINA, E.V. BLINOVA, D.A. ROSHCHIN, D.S. BLINOV, A.I. MAKSIMKIN

National Research Ogarev Mordovia State University, 430005, Bolshevistskaya Str., 68, Saransk, Russia, e-mail: bev-saransk@yandex.ru

Abstract. In experiments in 40 white non-linear 18-22 g mice of both sexes acute toxicity of LHT-14-10 was studied in intragastric administration. The compound LD₅₀ index is 5000±90 mg/kg (CI at 95% significance level is 4730 to 6270 mg/kg). On the syngeneic tumor model, lung Lewis carcinoma (LLC) in linear immunodeficient C57Bl/6 mice, intragastric administration of the substance at a dose of 50 mg/kg per day for 5 days from day 7 after tumor cell transplantation was accompanied by a statistically significant decrease in tumor volume when compared to the animals in the control group and a group of animals who received cyclophosphamide as a comparative drug in an equitoxic dose on the 14th and 22nd day of observation. At the same time intervals, under the administration of LHT-14-10, the inhibition index of tumor growth also increased. When studying the anti-metastatic effect of the substance with its intragastric administration for 5 days, a significant decrease in both the amount and volume of metastatic lung injury was established when compared with the mice of the control group and the group of cyclophosphamide on the 21st day of tumor formation. Hence, the compound LHT-14-10 has antitumor and anti-metastatic activity against lung carcinoma, while the substance is less toxic than the comparative drug cyclophosphamide.

Key words: LHT-14-10, antitumor activity, anti-metastatic action, cyclophosphamide, lung Lewis carcinoma, acute toxicity, intragastric administration.

Литература / References

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: «Практика», 1999. 467 с. / Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow: «Praktika»; 1999. Russian.

2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. М.: Издательский дом "Русский врач", 2003. С. 20-24 / Gus'kova TA. Toksikologiya lekarstvennyh sredstv [Toxicology of drugs]. Moscow: Izdatel'skij dom "Russkij vrach"; 2003. Russian.

3. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. Методические рекомендации по доклиническому изучению

противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 640–654 / Treshchalina EM, ZHukova OS, Gerasimova GK. Metodicheskie rekomendacii po doklinicheskemu izucheniyu protivoopuholevoj aktivnosti lekarstvennyh sredstv. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya. Pod red. A.N. Mironova [Guidelines for preclinical study of anti-cancer activity of drugs. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Part one. Ed. Mironova]. Moscow: Grif i K; 2012. Russian.

4. Cheang J., Long J., Zhuo S. Anticancer drug-loaded multifunctional nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in lung cancer metastasis // *J. Nanobiotechnology*. 2014. Vol. 12. P. 1–11 / Cheang J., Long J., Zhuo S. Anticancer drug-loaded multifunctional nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in lung cancer metastasis. *J. Nanobiotechnology*. 2014;12:1–11.

5. Davidson M.R., Gazdar A.F., Clarke B.E. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2014. Suppl. 5. P. 463–478 / Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2014;5:463–78.

6. Seve P., Isaac S., Tredan O. Expression of class III beta-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 11. P. 5481–5486 / Seve P., Isaac S., Tredan O. Expression of class III beta-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2015;11:5481–6.

7. Hammerschmidt S., Wirtz S. Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009. Vol. 106. P. 809–821 / Hammerschmidt S., Wirtz S. Lung Cancer: Current

Diagnosis and Treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009;106:809–21.

8. Mollberg N., Surati N., Demchuk C. Mind-mapping for lung cancer: towards a personalized therapeutics approach // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 28. P. 173–194 / Mollberg N., Surati N., Demchuk C. Mind-mapping for lung cancer: towards a personalized therapeutics approach. *Adv. Ther.* 2013;28:173–94.

9. Parente Lamelas I., Abal Arca J., Fírvida Pérez J.L. Parente Lamelas, I. Directed therapies in lung cancer: new hope? // *Arch. Bronconeumol.* 2012. Vol. 48. P. 367–371 / Parente Lamelas I., Abal Arca J., Fírvida Pérez JL. Parente Lamelas, I. Directed therapies in lung cancer: new hope? *Arch. Bronconeumol.* 2012;48:367–71.

10. Tovar I., Expósito J., Jaén J. Pattern of use of radiotherapy for lung cancer: a descriptive study // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 697 / Tovar I., Expósito J., Jaén J. Pattern of use of radiotherapy for lung cancer: a descriptive study. *BMC Cancer*. 2014;14:697.

11. Cagle P.T., Allen T.C., Dacic S. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013. Vol. 135. P. 110–116 / Cagle PT, Allen TC, Dacic S. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013;135:110–6.

Библиографическая ссылка:

Дудина М.О., Блинова Е.В., Рошин Д.А., Блинов Д.С., Максимкин А.И. К вопросу о противоопухолевой и антиметастатической активности вещества ЛХТ-14-10 // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 63–66. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16115.

Bibliographic reference:

Dudina MO, Blinova EV, Roshchin DA, Blinov DS, Maksimkin AI. K voprosu o protivoopukholevoy i antimetastaticheskoy aktivnosti veshchestva LKhT-14-10 [On anti-tumor and anti-metastatic effects of LHT-14-10]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 63–66. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16115. Russian.

О ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КВЧ-ТЕРАПИЕЙ

Б. Л. ИХЛОВ

ФГУП «ОКБ «Маяк», ул. Данцина, д. 19, г. Пермь, 614068, Россия, тел.: +7-919-4540358,
e-mail: boris.uchlov@gmail.com

Аннотация. Цель исследования: обосновать возможность угнетающего действия сверхслабого краине высокочастотного электромагнитного поля (КВЧ ЭМП) и субтерагерцового ЭМП на вирусы – на примере воздействия сверхвысокой частоты (СВЧ) на бактерии. Материалы и методы исследования: теоретические выкладки для определения резонансных частот СВЧ ЭМП и формула для определения собственных крутильных колебаний спирали ДНК, данные о геноме различных патогенных агентов, штаммы микобактерий *M. avium* 104 и *Mycobacterium tuberculosis* *H37Rv*, СВЧ-генератор с низко интенсивной плотностью потока мощности, работающий на частоте, резонансной собственной частоте крутильных колебаний ДНК микроорганизмов. Результаты и их обсуждения. Выявлено ингибирующее действие СВЧ ЭМП на патогенные микроорганизмы, проанализирован ряд формул для определения различных собственных частот ДНК, проанализированы данные о лечении различных заболеваний с помощью КВЧ ЭМП и о воздействии ЭМП КВЧ и терагерцового диапазона. Выявлены возможности проникновения сверхслабого КВЧ и субтерагерцового ЭМП через кожные покровы к пораженным тканям организма человека, связанные с поверхностными эффектами – путем снижения плотности потока мощности ЭМП субтерагерцового и КВЧ диапазонов; определены частоты субтерагерцового и КВЧ ЭМП, которые угнетают наиболее опасные для организма человека патогенные вирусы. Выводы: применение КВЧ и субтерагерцового ЭМП для подавления различных патогенных агентов типа вирусов принципиально возможно и, вероятно, более эффективно, чем некоторые другие методы воздействия.

Ключевые слова: СВЧ, ДНК, колебания, бактерии, КВЧ, скин-слой, мощность, вирусы.

Введение. При заболевании особо опасными вирусами необходимые лекарственные препараты либо могут отсутствовать, либо их действие может вызвать побочные эффекты. Соответственно, возникает необходимость в поисках неинвазивных методов борьбы с патогенными вирусами, например, путем воздействия электромагнитного поля *краине высоких частот* (КВЧ).

Для репликации вирус сначала должен проникнуть в клетку. В течение 12 часов после инфицирования обратная транскриптаза превращает РНК вируса в ДНК (или наоборот). ДНК вируса встраивается в ДНК клетки, образуется провирус, далее при помощи интегразы провирус встраивается в геном клетки. Либо в цитоплазме, либо в ядре в стадии провируса вирус реплицируется. После формирования нового вируса внутри его капсида протеаза достраивает вирус, после чего он становится способным инфицировать другую клетку.

Чтобы изучать воздействие ЭМП на вирусы, нужно, получить методику, рассмотреть результаты воздействия ЭМП на бактерии.

Цель исследования – обоснование возможности доставки ЭМП к пораженным вирусом клеткам организма человека и получение методики расчетов его параметров.

Материалы и методы исследования. В [6] показано, что *сверхвысокочастотное электромагнитное поле* (СВЧ ЭМП) вызывает существенное (до 50%) снижение выживаемости определенного штамма *E. coli*. В [4,5] высказаны и доказаны предположения, что молекула ДНК способна поглощать СВЧ ЭМП, приходя в возбужденное состояние. Также выявлено, что СВЧ ЭМП резонансной частоты крутильных колебаний ДНК воспрепятствует репликации ДНК и делению клетки, вследствие чего клетка погибнет.

Теоретически определена резонансная частота для ДНК другого штамма *E. coli*, ATCC 25922 [4]. Установлено, что на расчетной частоте резонансное

для ДНК клетки СВЧ ЭМП резко (до 20%) снижает выживаемость (по отношению к контролю) кишечной палочки данного штамма, с ДНК, содержащей 5 130 767 пар нуклеотидов. На резонансной частоте 9,6 ГГц получен наибольшее снижение выживаемости, до 20%. Таким образом, было доказано, что предположение, что ДНК поглощает СВЧ на резонансной частоте, и СВЧ ЭМП способно уничтожать патогенные бактерии.

Источником СВЧ-излучения служил генератор *Agilent Technologies E82570 1*. Опытный и контрольный штаммы изолировались от воздействия дневного света. Плотность потока мощности – 2,5 мВт/см².

Аналогично исследовались штаммы других бактерий.

Угнетающая частота для штамма *M. avium* 104 (*subsp. hominissuis*), подобного по структуре *Mycobacterium tuberculosis* выбиралась равной 9,3 ГГц. Частота для *Mycobacterium tuberculosis* – 10,31 ГГц. Температура – 23 градуса. Как принято в случаях небольшого числа экспериментов, статистический анализ не проводился.

Результаты и их обсуждение. Цикл клеточного деления *M. avium* – 1 час. При неблагоприятных условиях бактерия «откладывает» репликацию ДНК, а вместе с этим и деление. Но не более, чем 5-6 раз, после чего бактерия погибает. В трех сериях экспериментов получено среднее снижение по отношению к контролю выживаемости бактерий в зависимости от времени экспозиции СВЧ-поля.

Из табл. 1 видим, что СВЧ-поле через 5 часов снижает число колоний до 5%, и за 6 клеточных циклов уничтожает *M. Avium* полностью.

Аналогичная таблица – для *Mycobacterium tuberculosis*, в трех сериях экспериментов получились следующие усредненные данные (табл. 2).

Таблица 1

Зависимость выживаемости *M. Avium* от времени облучения

Экспозиция, час	2	3	4	5	6
Выживаемость, %	121	103	28,3	5	0

Таблица 2

Зависимость выживаемости *Mycobacterium tuberculosis* от времени облучения

Экспозиция, час	19	72	114
Выживаемость, %	172,7	125,0	0,1

В дополнительных двух сериях получены аналогичные результаты.

Таким образом, как видим из данных, приведенных выше, а также из табл. 1 и табл. 2, резонансная СВЧ при времени экспозиции, равном времени шести клеточных циклов, уничтожает *E.coli*, *M. Avium* и *Mycobacterium tuberculosis*. Происходит это потому, что СВЧ, совпадающая с собственной частотой крутильных колебаний ДНК бактерий, препятствует их репликации.

Любопытно повышение выживаемости (гормезис) *M. Avium* и *Mycobacterium tuberculosis* при облучении в течение одного клеточного цикла. То, что гормезис наблюдается для разных типов бактерий, означает, что он имеет одинаковый механизм. Скорее всего, СВЧ на первом клеточном цикле стимулирует метаболизм бактерий, что приводит к стабилизации отмирающих микроорганизмов.

Однако для вирусов, чей нуклеиновый аппарат значительно меньше, собственные частоты крутильных колебаний их ДНК или РНК лежат в КВЧ и субтегерцовом диапазонах. ЭМП миллиметрового диапазона затухает в верхних слоях кожи на толщине 0,2-0,8 мм без заметного разогрева, особенно хорошо – в проводящем ростковом слое (гидратированными белками, молекулами коллагена, клетками соединительной ткани). Затухание происходит не в результате резонансного поглощения, а из-за возникающего скин-эффекта.

Тем не менее, лечебное воздействие волн миллиметрового диапазона *крайне высокочастотного* (КВЧ) нетеплового уровня широко применяется в клинической онкологии. КВЧ-терапия используется для лечения полипов желудка и миомы матки, доброкачественных опухолей яичников, локализованного фиброаденоматоза и фиброаденомы грудной железы, рака желудка, молочной железы, яичников, тела и шейки матки, пищевода, легкого, толстого кишечника, ЛОР-органов и др. То есть, для лечения тех органов, которые лежат под кожным покровом.

Конечно, самостоятельно КВЧ-терапия может применяться лишь для лечения доброкачественных опухолей или в качестве паллиативного воздействия с целью снижения выраженности болевого и токсического синдромов. Во всех остальных случаях КВЧ-терапия обязательно сочетается с оперативным лечением или с химио- и лучевой терапией.

В экспериментальной онкологии тоже изучается

влияние на организм низкоинтенсивного КВЧ-поля. В частности, выявлено, что предварительное облучение животных ЭМП СВЧ в несколько раз снижало смертность от последующего ионизирующего излучения летальной дозы [13]. В последующем аналогичный эффект был доказан для миллиметрового диапазона ЭМП. Биологические эффекты ЭМП КВЧ зависели от длины волны, используемой мощности и длительности облучения [1]. Показано, что КВЧ-поле, не ускоряя опухолевого роста, оказывает ингибирующее влияние на развитие трансплантируемой саркомы и увеличивает срок жизни экспериментальных животных. Эффект максимального подавления роста опухоли (до 60%) наблюдается при использовании КВЧ-поля как до, так и после ее трансплантации [7,9,10]. Из этого можно сделать промежуточный вывод: КВЧ активирует защитные механизмы организма, но не действует на саму опухоль. В связи с этим для прямого действия используются электроды, проникающие через кожу.

Эффект подавления роста опухоли зависит от вида прививаемой опухоли, места прививки опухоли, места воздействия КВЧ-поля (по отношению к месту имплантации опухоли) и количества лечебных процедур. У животных, которым опухоль прививалась в область точки акупунктуры *Gl4* на одной лапке, а КВЧ-воздействие проводилось на область ТА *Gl4* на противоположной лапке, отмечено значительное торможение опухолевого роста, причем, более выраженное при 3-х кратном воздействии, чем при однократном [10]. В эксперименте на мышах продемонстрирован достоверное снижение скорости развития опухоли на 40-60% при предварительном облучении у них точек *E36* и *Gl4*. Изолированное использование стандартного режима КВЧ-воздействия (аппарат «Явь-І»; длина волны – 7,1 и 5,6 мм; плотность потока мощности довольно большая – 10 мВт/см², длительность процедуры – 30 мин., количество процедур – 7), а также сочетание КВЧ с эндоксаном позволили добиться торможения роста карциномы легкого Льюиса у мышей, снизить ее метастатическую активность и увеличить продолжительность жизни экспериментальных животных на 58% [2]. То есть, в данном случае воздействия ЭМП непосредственно на опухоль не было, было действие на одну точку акупунктуры, которое воспринималось другой точкой, находящейся в опухоли.

В «классической» КВЧ-терапии применяют фиксированную частоту 42,2; 53,5; 60,1 ГГц, соответствующие длины волн 7,1; 5,6; 4,9 мм; микроволновая резонансная терапия (МРТ), микроволновая пунктура, предполагает индивидуальный плавный подбор частоты от 52 до 78 ГГц.

Таким образом, КВЧ ЭМП в общем случае все-таки способно проникать к пораженной ткани.

КВЧ-терапия используется в пульмонологии, эндокринологии, при лечении органов кровообращения и т.д., где не может быть речи об электродах, и Минздравом СССР были одобрены методики применения КВЧ-терапии в клинической практике и дано положительное заключение на серийное производство и медицинское применение сконструиро-

ванного в НПО «Исток» аппарата для КВЧ-терапии «Явь-1», что делает способ подавления вирусов с помощью КВЧ и более высоких частот легитимным. КВЧ-терапия используется в медицине, несмотря на нераскрытость механизма воздействия.

Оценим степень опасности для здоровья, определим субстанции в клетках тканей, которые способны поглощать КВЧ. Есть версия, что для каждого из оснований ДНК есть линия поглощения в суб-ТГц-диапазоне, которая, как считают авторы [15], есть резонанс водородных связей. В экспериментах с ДНК сельди 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 [11]. Частоты 0,368; 0,623 (0,625); 0,662 (0,665) ТГц авторами 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 [12], авторами 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 ТГц и 0,9 ТГц идентифицированы не были. Авторы указывают, что резонансы в терагерцовой области связаны с коллективными колебаниями больших групп молекул в ДНК.

Оценивая изложенные выше данные – сомнительно, чтобы терагерцовые колебания ДНК сельди (не уточнено, какие именно 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

$$f = \frac{2}{R} \sqrt{G / M} \quad (1)$$

где G – коэффициент жесткости крепления кольца ДНК к мембране, R – радиус кольца, M – масса кольца [5].

Также вполне возможно, что ЭМП поглощалось другими частицами. Так, 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, см. [8].

Не исключено, что все частоты, полученные для ДНК водно-биологических объектов (сельда), соответствуют колебаниям не просто больших групп молекул в ДНК, а групп нуклеосомных мономеров в суб-терагерцовом спектре, как и полагают авторы в [11], только вместо гистонов в ДНК сельди – протамины. Например, существует единственная общая частота одновременных колебаний всех гистоновых олигосом с разной массой:

$$\omega = (G / NM)^{1/2} \quad (2)$$

где M – масса мономера, N – среднее гармоническое,

$$N = \left(\sum_{i=1}^n 1 / N_i \right)^{-1},$$

N_i – число нуклеосом в олигомере, n – число олигомеров [5].

Плазмиды клеток человека содержат 300 тыс. пар нуклеотидов, т.е. собственная частота крутильных колебаний – 39,7 ГГц, соответственно, длина волны – 7,55 мм, т.е. частота лежит в КВЧ-области. Митохондриальные ДНК человека содержат 16 565 пар нуклеотидов, частоты их крутильных колебаний – 169 ГГц, соответственно, длина волны – 1,8 мм (вычислено по формуле в [5], приведенной ниже).

То есть, КВЧ может взаимодействовать резонансным образом не с ядерными ДНК клеток человека, но с плазмидами или митохондриальными ДНК. Однако это не может стать препятствием для применения КВЧ, поскольку используются резонансные частоты.

Нуклеиновые макромолекулы вирусов отличны от генетического материала человека по ряду моментов.

Обезьяний вирус SV40 имеет двухцепочечную кольцевую ДНК. Геном герпесвирусов представлен линейной ДНК, которая в зараженной клетке замыкается в кольцо. Двухцепочные кольцевые геномы паповавирусов реплицируются с сохранением кольцевой структуры. Геном ретровирусов и вируса гепатита *B* образован или РНК, или ДНК. Геном вируса гепатита *B* состоит из кольцевой частично двухцепочечной ДНК. Паразитирующие в бактериальных клетках *E. coli* фаги M13 и фиX174 имеют кольцевую одноцепочечную ДНК.

Используем полученную в [5] формулу для частоты крутильных колебаний ДНК $\omega = 21,75 / \sqrt{VR^2T\pi}$ VR – число пар нуклеотидов, в случае одноцепочечной спирали – число нуклеотидов [5].

Оценим характерные длины спиралей ДНК или РНК вирусов.

Например, бактериофаг T4 имеет одну двухцепочечную линейную молекулу ДНК, состоящую всего из 160–103 пар нуклеотидов, частоты – 1,72–2,14 ТГц. Данный бактериофаг – за пределами исследования.

Точно так же за пределами действия СВЧ-приборов ДНК вируса гепатита *B*, примерно 3200 нуклеотидов в зависимости от типа. Частота – 544 ГГц, длина волны 0,55 мм, вернее, чуть меньше по частоте, т.к. спираль лишь частично двухцепочечная.

У семейства вирусов оспы (поксвирусов) две комплементарные цепи линейной ДНК. Этот вирус – самый крупный из известных вирусов, содержит более 240 генов или 240 000 п.н. Частота – 44,4 ГГц, длина волны – 6,76 мм. Данный вирус – единственный, собственная частота крутильных колебаний ДНК которого попадает в стандартный КВЧ-диапазон.

Вирусы ОРВИ: 1) геном адено-вируса содержит единичную двухцепочечную молекулу ДНК длиной 34–36 тыс. п.н., частоты 118–114 ГГц, длины волн 2,54–2,62 мм; 2) геном *Human respiratory syncytial virus*, *HRSV* – 15 277 п.н., частота 176 ГГц, длина волны 1,7 мм; 3) геном риновирусов представлен одноцепочечной линейной нефрагментированной моле-

кулой РНК, всего 10 генов, т.е. порядка 10 000 п.н. Частота – 217,5 ГГц, длина волны 1,38 мм. Однако в данном случае вряд ли есть смысл заменять стандартные медикаменты электромагнитным полем, как и в случае герпесвирусов.

У вируса гриппа абсолютное значение общей молекулярной массы вРНК. в зависимости от метода ее определения варьирует у разных авторов от $4,86 \times 10^6$ до $5,9 \times 10^6$ дальтон. Поскольку масса одного нуклеотида составляет приблизительно 345 Да, то длины вРНК – от 7000 до 8500 п.н. Собственная частоты крутильных колебаний – 259,96–243,17 ГГц ($1,15\text{--}1,23$ мм).

Генетический материал ВИЧ представлен двумя копиями положительно-смысловой (+)РНК. Геном ВИЧ-1 имеет длину 9000 нуклеотидов. Частота – 367,64 ГГц (0,82 мм)

Ebola virus представляет собой одноцепочечную РНК длиной около 19000 нуклеотидов, частота = 157,8 ГГц = 1,9 мм.

Вирусы Коксаки (*Coxsackievirus*) – несколько серотипов РНК-содержащих энтеровирусов. 29 серотипов вирусов Коксаки относят к трём видам энтеровирусов: *Enterovirus A, B* и *C*, вДНК содержит 7396 нуклеотидов, ее собственная частота крутильных колебаний – 252,9 ГГц, что соответствует длине волны 1,2 мм.

Таким образом, ДНК или РНК вирусов могут вести себя резонансным образом при облучение КВЧ или ЭМП субтерагерцового диапазона.

Обоснование возможности доставки КВЧ ЭМП к тканям. Как видим, расчет показывает, что длины РНК или ДНК большинства опасных вирусов отвечают частотам, лежащим в КВЧ, субтерагерцовом, терагерцовом и ИК-диапазонах, а это, казалось бы, не позволяет доставлять излучение непосредственно к зараженной клетке внутри организма в виду скин-

эффекта, возникающего в кожном покрове.

Однако полученные формулы (2) и (1) могут дать ключ, соответственно, к спектрам вторичной структуры ДНК вирусов, а также к спектрам кольцевых ДНК некоторых вирусов, например, онкогенных.

С другой стороны, скин-эффект в сильной степени зависит от величины напряженности ЭМП. В [2] указывается, что плотность потока мощности КВЧ 10 мВт/см² позволяет преодолевать кожный покров. Соответственно, при длине волны в 3,7–8,7 раза меньшей для эlimинирования скин-эффекта требуются плотности потока мощности 1,15–2,7 мВт/см². То есть, для того, чтобы доставить КВЧ и субтерагерцовое излучение к клетке, пораженной некоторыми отмеченными выше вирусами, оно должно быть не просто слабым, а сверхслабым. Если не полагаться на данные [2], можно указать подходящую плотность потока мощности 1 мВт/см². Далее для уничтожения попавшего в клетку вируса вступает в действие механизм резонанса.

Если же учесть, что кожный слой представляет собой не идеальную поверхность, а слой с множеством микроскопических складок и пор, то возможность проникновения поля за этой слой увеличивается, и плотность потока мощности ЭМП может быть увеличена до 2 мВт/см².

Заключение и выводы. Таким образом, во-первых, СВЧ может быть использовано для уничтожения *E.coli*, *M. Avium* и *Mycobacterium tuberculosis* в профилактических мероприятиях. Во-вторых, КВЧ и субтерагерцовое ЭМП в принципе может затормозить процесс вирусного заболевания на любой стадии, заменить указанные препараты на соответствующих стадиях и быть использовано в санитарно-гигиенических процедурах. При этом собственный геном человека не затрагивается ввиду резонансного характера воздействия.

Автор выражает благодарность к.м.н. Дробковой В. А., д.м.н. Бражкину А. В. и к.ф.-м.н. Вольхину И.Л. за помощь в работе.

TREATMENT OF BACTERIAL DISEASES BY MEANS OF RESONANT MICROWAVE THERAPY

B.L. IKHLOV

Special Construct Bureau "Lighthous", 82 Danschin Str., Perm, 614068, Russia

Abstract. Research purpose was to substantiate the possibility of the therapeutic effect of an subterahertz extra weak microwave electromagnetic fields (EMF) on pathogenic agents of viruses type – on examples of bacteria. **Material and methods:** theoretical calculations for determining the resonant frequencies of microwave EMF and the formula to determine the natural torsional oscillations of the DNA helix, data on the genome of various pathogenic agents, strains of mycobacteria *M. avium* 104 and *Mycobacterium tuberculosis* *H37Rv*, a microwave generator with a low intensive power flux density operating at a frequency, resonance natural frequency of torsional vibrations of DNA of microorganisms. **Results:** the inhibitory effect of microwave EMF on pathogenic microorganisms was revealed, a number of formulas to determine the different natural frequencies of DNA was analyzed, the data on the treatment of various diseases by EHF EMF and the effect of EMF EHF and terahertz range were analyzed. The feasibility of penetrating the superweak extremely high frequency and subterahertz EMF through the skin to the affected tissues of the human body associated with surface effects - by reducing the power flux density of the EMF of sub-Hertz and extremely high frequency range had been done. Frequencies of the microwave EMF, which should inhibit most dangerous for human organism pathogenic viruses, were determined. **Conclusion:** the use of extremely high frequency and sub-Hertz EMF suppression for pathogenic agents of virus type is principally possible and perhaps more effective than several other methods.

Key words: microwave EMF, DNA, oscillations, bacteria, extremely microwave EMF, skin layer, power, viruses.

Литература / References

1. 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. Под ред. академика Н. Д. Девяткова. М.: ИРЭ АН СССР, 1985. С. 6–20 / Devyatkov ND, Beckij OV. Osobennosti vzaimodejstviya millimetrovogo izlucheniya nizkoj intensivnosti s biologicheskimi ob'ektami. V sb.: Primenenie millimetrovogo izlucheniya nizkoj intensivnosti v biologii i medicine. Pod red. akademika N. D. Devyatkova [Features of interaction of millimeter radiation of low intensity with biological objects. In the collection: the Application of millimeter waves of low intensity in biology and medicine. Edited by academician N. D. Devyatkov]. Moscow: IREH AN SSSR; 1985. Russian.
2. Девятков Н.Д., Бецкий О.В., Кабисов Р.К. Воздействие низкоэнергетического импульсного КВЧ- и СВЧ-излучений наносекундной длительности с большой пиковой мощностью на биологические структуры (злокачественные образования) // Биомедицинская радиоэлектроника. 1998. № 1. С. 56–62 / Devyatkov ND, Beckij OV, Kabisov RK. Vozdejstvie nizkoehnergeticheskogo impul'snogo KVCH- i SVCH-izlucheniij nanosekundnoj dlitel'nosti s bol'shoj pikovojo moshchnost'yu na biologicheskie struktury (zlokachestvennye obrazovaniya) [Impact of low - energy pulsed RF and microwave radiation of nanosecond duration with high peak power on biological structures (malignant formations)]. Biomedicinskaya radioelektronika. 1998;1:56-62. Russian.
3. Ихлов Б.Л. Инфразвук, микроволны и профилактика заболеваний // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26194> (дата обращения: 16.03.2017) / Ihlov BL. Infrazvuk, mikrovolny i profilaktika zabolevanij [Infrasound, microwaves and disease prevention]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [internet]. 2017 [cited 2017 Mar 16];2. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26194>.
4. Ихлов Б.Л., Ощепков А.Ю., Мельниченко А.В. О влиянии электромагнитного поля высокой частоты на *E. coli*. // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259> (дата обращения: 20.6.2018) / Ihlov BL, Oshchepkov AYU, Mel'nichenko AV. O vliyanii elektromagnitnogo polya vysokoj chastoty na E. coli. [On the effect of high-frequency electromagnetic field on the coli.]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016 [cited 2016 Jun 20];5. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259>.
5. Ихлов Б.Л. Спектры ДНК // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 2. С. 121–134 / Ihlov BL. Spektry DNK [Spectra of DNA]. Vestnik novyh medicinskikh tekhnologij. 2018;25(2):121-34. Russian.
6. Козьмин Г.В., Егорова В.И. Устойчивость биоценозов в условиях изменяющихся электромагнитных свойств биосферы // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2006. №3. С. 61–72 / Koz'min GV, Egorova VI. Ustoichivost' biocenozov v usloviyah izmenyayushchihся elektromagnitnyh svojstv biosfery [Stability of biocenoses under conditions of changing electromagnetic properties of the biosphere]. Biomed. tekhnologii i radioelektronika. 2006;3:61-72. Russian.
7. 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 элек-
- тромагнитного излучения в медицине. I Всесоюзный симпозиум с международным участием. Киев, 10–13 мая 1989 г. (сборник докладов.), 1989. С. 315–317 / Mkrtchyan LN, Sit'ko SP, SHukaryan SG. O vliyanii millimetrovogo elektromagnitnogo izlucheniya na opuholevyj rast v eksperimente. V sb.: Fundamental'nye i prikladnye aspekty primeneniya millimetrovogo elektromagnitnogo izlucheniya v medicine. I Vsesoyuznyj simpozium s mezhdunarodnym uchastiem. Kiev, 10-13 maya 1989 g. (sbornik dokladov.) [On the effect of millimeter electromagnetic radiation in medicine. I all-Union Symposium with international participation. Kyiv, may 10-13, 1989 (collection of reports.)]; 1989. Russian.
8. Пентин Ю.А., Вилков Л.В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2003. 683 с. / Pentin YUA, Vilkov LV. Fizicheskie metody issledovaniya v himii [Physical methods of research in chemistry]. Moscow: Mir; 2003. Russian.
9. Севастьянова Л.А. Особенности биологического воздействия радиоволн мм диапазона и возможности их использования в медицине // Вестник АМН СССР. 1979. №2. С. 65–68 / Sevast'yanova LA. Osobennosti biologicheskogo vozdejstviya radiovoln mm diapazona i vozmozhnosti ih ispol'zovaniya v medicine [Features of biological effects of radio waves mm range and the possibility of their use in medicine]. Vestnik AMN SSSR. 1979;2:65-8. Russian.
10. Ситько С.П., Мкртчян Л.Н. Введение в квантовую медицину. Киев: «Паттерн», 1994. 147 с. / Sit'ko SP, Mkrtchyan LN. Vvedenie v kvantovuyu medicinu [Introduction to quantum medicine]. Kiev: «Pattern»; 1994. Russian.
11. Щуркай М.А., 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 / Cerkaj MA, Sobakinskaya EA, Smolyanskaya OA. Issledovanie spektra molekuly DNK v teragercovoj oblasti chastot [The investigation of the spectrum of the DNA molecule in the terahertz frequency range]. Nauchno-tehnicheskij vestnik SPbGU informacionnyh tekhnologij, mehaniki i optiki. 2012;1(77):15-8. Russian.
12. 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 / 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.
13. Fisher V.M. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time domain spectroscopy // Phys. Med. Biol. 2002. Vol. 47. P. 3807–3814 / Fisher VM. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time domain spectroscopy. Phys. Med. Biol. 2002;47:3807-14.
14. Michaelson S. The Influence of Microwaves on Ionizing Radiation Exposure // Aerospace Medicine. 1963. Vol. 34. P. 111 / Michaelson S. The Influence of Microwaves on Ionizing Radiation Exposure. Aerospace Medicine. 1963;34:111.
15. 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. Vol. 408/409. P. 213–217 / 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.

Библиографическая ссылка:

Ихлов Б.Л. О возможности лечения вирусных заболеваний КВЧ-терапией // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 67–71. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16248.

Bibliographic reference:

Ihlov BL. O vozmozhnosti lecheniya virusnyh zabolevanij KVCH-terapijej [Treatment of bacterial diseases by means of resonant microwave therapy]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:67-71. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16248. Russian.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

М.В. БЕРЛАЙ, А.В. КОПЫЛОВ, С.М. КАРПОВ

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: postmaster@stgmu.ru,
ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355040, Россия

Аннотация. Аутопсийное исследование детей грудного возраста, умерших внезапно на фоне «видимого» здоровья, следует начинать с тщательного анализа медицинской документации, сочетая их с критическим анализом неврологического статуса новорожденного и ребёнка первого года жизни. Микроскопическое исследование фрагментов головного мозга при синдроме внезапной смерти позволяет выявить фокусы ангиоматоза сосудов мягкой мозговой оболочки и вещества мозга при нормальном строении эластической мембранны артерий, явления глиальной пролиферации в субэндимарной области боковых желудочков и подкорковых образованиях. При детальном изучении заднего (вегетативного) ядра блуждающего нерва обнаружены дегенеративные изменения нейронов в виде явлений хроматолиза и кариолизиса, глиальная реакция по типу нейрофагии. Патоморфологические изменения в стволе мозга могут быть обусловлены сочетанными (посттравматическими и/или постстрессовыми) факторами, которые ведут к нарушению регуляции дыхательного ритма с развитием летального исхода во время сна. В профилактике синдрома внезапной смерти детей важна грамотная и компетентная работа детских неврологов при изучении неврологического статуса младенцев с акцентированной оценкой особенностей цикла «сон – бодрствование», цепного симметричного рефлекса, поведенческих и сенсорных реакций.

Ключевые слова: синдром внезапной смерти детей, нейрогенная теория, гистологические и гистохимические исследования ствола головного мозга.

Введение. История изучения синдрома внезапной смерти детей (СВСД) изобилует большим числом теорий его возникновения. Они варьируются от «заспания ребёнка» телом матери, механического сдавления трахеи большим тимусом, сердечной недостаточности вследствие удлинённого интервала – QT, до нарушений выработки серотонина нейронами ствола мозга [2,11]. Приходиться признать, что новые и усовершенствованные методы диагностики, однако, до сих пор не позволили определить причину СВСД.

В научном сообществе отношение к синдрому внезапной смерти представляет собой разнообразную палитру – от полного отрицания этого диагноза до признания на государственном уровне [3,10]. К примеру, в Италии фундаментальные изыскания по проблеме СВСД проводятся в научно-исследовательском центре Миланского университета – *Research Center of the Milan University «Lino Rossi»*, причём изучение младенческой смертности регламентируется ст.31 Конституции Республики Италия. В США на сегодняшний день активно работает центр контроля и профилактики синдрома внезапной смерти – *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Sudden Unexpected Infant Death and Sudden Infant Death Syndrome*.

Внезапная ненасильственная смерть видимо здорового ребёнка в возрасте от 7 дней до 1 года во всём мире является основанием для тщательного изучения обстоятельств смерти и проведения вскрытия с широким спектром дополнительных лабораторных исследований [12]. Ежегодники мировой санитарной статистики позволяют оценить распространённость синдрома внезапной детской смерти – во многих промышленно развитых странах мира частота СВСД находится в пределах от 0,5 до 2,4 на

1000 живорожденных [7]. Смертность от данного синдрома на территории Российской Федерации составляет 0,06-2,8 на 1000 родившихся живыми [1,4].

Сочетание при СВСД неблагоприятных факторов внутриутробного развития и незрелость детей при рождении, развитие летального исхода в первые месяцы жизни во сне позволяют с достаточной уверенностью искать механизмы танатогенеза в патологии механизмов регуляции дыхания и кровообращения. Следует отметить, что «нейрогенная теория» имеет морфологическое подтверждение в малом количестве научных работ. В ранних работах по СВСД в стволе мозга описаны явления глиоза ретикулярной формации и высокая плотность дендритных шипиков, в мозжечке – снижение числа клеток внутреннего зернистого слоя [13]. В работе Kinney H.C. указано на недоразвитие гиппокампа, как основу внезапной смерти детей [8]. Уменьшение межнейрональных связей в области аркуатного ядра, нарушения миелинизации ствола, явления субкортикальной лейкомалии изложены в более поздних научных публикациях [14]. При иммуногистохимических исследованиях стволовых отделов мозга, ответственных за процессы дыхания, выявлены экспрессия нейронального ядерного антигена NeuN и выраженная иммунопозитивность фактора BDNF по сравнению с контрольными группами [9]. На фоне эмпирических исследований в области изучения проблемы возникновения СВСД, выделяется «стройная» научная работа Парилова С.Л. (2009), согласно которой в основе внезапной смерти детей первого года жизни может лежать родовая сочетанная травма центральной и периферической нервной системы [5]. Следует отметить, что патоморфологические изменения центральной нервной системы на различных уровнях, в том числе в стволе мозга, изучены недостаточно. Данное

обстоятельство диктует необходимость проведения дальнейшего научного исследования, которое будет способствовать улучшению диагностики патологических изменений головного мозга при СВСД в судебно-медицинской практике.

Цель исследования – определить патоморфологические изменения головного мозга при синдроме внезапной смерти детей.

Материалы и методы исследования. На первом этапе перед аутопсией нами анализировались обстоятельства смерти детей и медицинская документация – истории новорожденных и развития ребёнка. На следующем этапе – проведены судебно-медицинские исследования 74 случаев смерти детей, умерших внезапно на фоне полного здоровья, средний возраст которых составил $5,56 \pm 0,31$ месяца. Группу контроля составили 45 детей (21 девочка, 24 мальчика), где летальный исход детей наступил в результате дорожно-транспортных происшествий – 26 (22,1%) и утопления – 19 случаев (16,6%), на месте происшествия. Вскрытия детей проводили на базе ГБУЗ Ставропольского края «Краевое Бюро судебно-медицинской экспертизы» за период 2008–2017 г. Материалом для детального морфологического исследования служил головной мозг (больше полутора, подкорковые структуры, ствол, мозжечок) трупов новорожденных и грудных детей, умерших внезапно на дому. Обработка трупного материала для микроскопического исследования проводилась в соответствии с медицинскими технологиями, используемыми при производстве судебно-медицинских экспертиз. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, на соединительную ткань (по Ван-Гизону), на эластические волокна (по Вейгерту), для изучения нервной ткани (по Шпильмайеру и Нисслю). Препараты изучали с помощью светового микроскопа «Olympus CX 31» с последующим микрофотографирование на цифровой фотокамере «Olympus C5050 ZOOM».

Результаты и их обсуждение. С учётом важности пониманиянейрогенных механизмов развития СВСД, нами по записям в медицинских документах был проведён анализ неврологического статуса новорожденного и детей первого года жизни. Оценивались такие параметры, как наличие патологических рефлексов и тремора конечностей (рис. 1).

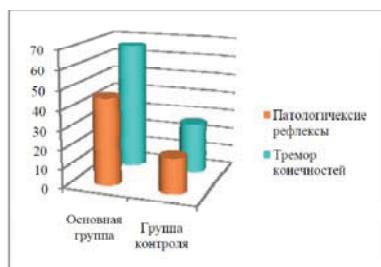


Рис. 1. Неврологический статус новорожденного в родильном доме (патологические рефлексы и тремор конечностей) в исследуемых группах

Изучение представленной выше диаграммы показывает, что неврологические изменения преобладают у детей из основной группы, умерших в результате СВСД (в среднем в 55,8% случаев). Следует отметить, что «минимальные» неврологические нарушения у детей, умерших в результате СВСД, отмечены и другими авторами [5].

При ознакомлении с записями историй новорожденных и обменных карт из родильных отделений отмечено, что в основной группе в 43 случаях (58,1%) дети выписывались с диагнозом: «Перинатальная постгипоксическая энцефалопатия» с рекомендациями наблюдения и лечения у невролога по месту жительства. Углубленное изучение неврологического статуса новорожденного (УЗИ головного мозга, ЭЭГ) проводилось лишь в 26 случаях (35,1%), в лечебных учреждениях краевого уровня.

Анализ неврологического статуса детей первого года жизни был затруднителен, поскольку критическое отношение к записям в медицинской документации показал, что зачастую они велись «по шаблону». В историях развития ребёнка из основной группы доминировал диагноз: «Соматически здоров» – 68 случаев (91,9%). При осмотре детей первого года жизни педиатром отмечены критерии поведения (активен), характер крика (громкий, тихий), особенности сна (спокойное/неспокойное), общее состояние (удовлетворительное). В 3 случаях врачом-педиатром были описаны стигмы дизэмбриогенеза (низко посаженные уши, сращение мочки уха). В записях врачей-неврологов в большинстве историй развития ребёнка описаны преимущественно голосовые реакции, безусловные рефлексы и мышечный тонус, исследование черепных нервов. Во всех наблюдениях отсутствовали данные об изучении особенностей соотношения сна и бодрствования (быстроте или трудности засыпания), исследовании цепного симметричного рефлекса (способности приподнимать голову при положении лёжа на животе), сенсорных реакциях (зрительной реакции и прослеживании, слуховом сосредоточении), что рекомендовано в методических рекомендациях по детской неврологии [6].

На этапе судебно-медицинского вскрытия трупов детей умерших внезапно на фоне «видимого» здоровья при внешнем осмотре было отмечено отсутствие телесных повреждений и выраженной стигмированности. При внутреннем исследовании на макроскопическом уровне обнаружены неспецифические признаки быстро наступившей смерти, такие как полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови, мелкоточечные кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, острые эмфизема и отёк легких, описанные другими исследователями ранее [15].

При исследовании головного мозга его масса соответствовала критериям возраста. В 63 случаях (85,1 %) отмечался отёк и венозное полнокровие мягких мозговых оболочек и вещества мозга. На разрезе ткань с различимой границей серого и белого вещества, без очаговых кровоизлияний и размяг-

чений. Рисунок подкорковых ядер симметричный. В 51 случае (68,9%) зафиксировано незначительное расширение латеральных желудочков мозга с умеренным содержанием прозрачной бесцветной мозговой жидкости. Сосудистые сплетения не увеличены, умеренно эластичные, синюшно-фиолетового цвета. На разрезе промежуточный, продолговатый мозг, мост мозга и мозжечок имели правильное анатомическое строение.

При микроскопии прослеживался отёк мягкой мозговой оболочки и полнокровие её сосудов. В 52 случаях (77,6 %) в мягкой мозговой оболочке больших полушарий, мозжечка, в 42-х случаях в веществе мозга (62 %) определялись явления ангиоматоза – сосуды располагались группами, в виде пакетов, в одном поле зрения малого увеличения микроскопа их определялось повышенное количество (от 4 до 10). При окраске по Ван Гизону в сосудистых стенках отмечались явления нерезкого фиброза (рис. 2).

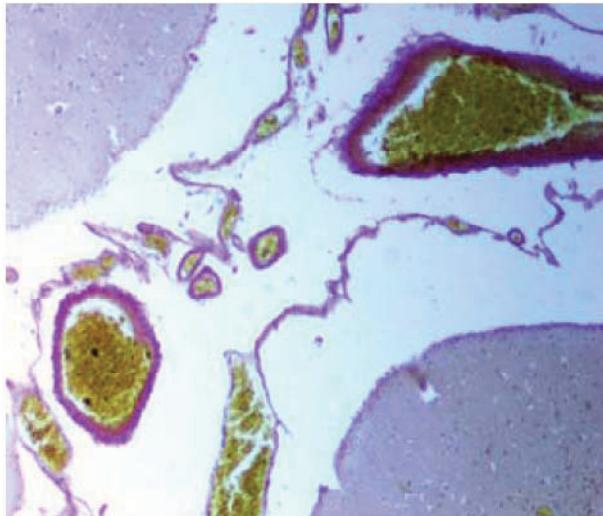


Рис. 2. Мягкая мозговая оболочка больших полушарий с фокусами ангиоматоза (девочка, 5 месяцев, 14 дней). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение ×40

Указанные изменения, вероятнее всего, являются проявлением внутриутробной гипоксии и в периоде младенчества проявляются в виде гипоксически-ишемической энцефалопатии.

В веществе мозга отмечался выраженный отёк в виде расширения перицеллюлярных и периваскулярных пространств, венозное полнокровие, вплоть до единичных периваскулярных кровоизлияний, отёк стенок сосудов. При гистохимической окраске по Вейгерту нарушений структуры эластической мембранны артерий выявлено не было. В 58 случаях (78,3%) отмечалась пролиферации клеток глии в субэндемарных слоях перивентрикулярной области.

Детальному исследованию и анализу были подвергнут ствол мозга с учётом особенностей анатомического строения продолговатого мозга и локализации ядер черепно-мозговых нервов в дне ромбовидной ямки. Продолговатый мозг после фиксации в 10%-м растворе формалина был микропрепарирован

с целью изучения ядра блуждающего нерва, расположенного в треугольнике Х черепно-мозговой пары. При микроскопическом исследовании в 54 случаях (80,5%) в заднем (вегетативном) ядре блуждающего нерва, расположенному в vagusном треугольнике ромбовидной ямки, были обнаружены явления хроматолиза, кариолизиса и умеренной нейронофагии, тогда как структура рядом расположенного ядра подъязычного нерва обычно сохранена. Указанные изменения хорошо прослеживались во фрагментах продолговатого мозга при гистохимической окраске толуидиновым синим по Нисслю (рис. 3).

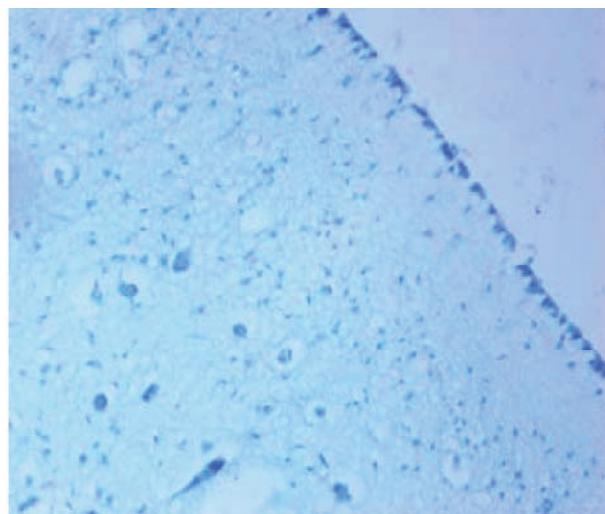


Рис. 3. Дно ромбовидной ямки продолговатого мозга, ядро блуждающего нерва. Окраска толуидиновым синим Нисслю (мальчик, 3 месяца, 12 дней). Увеличение ×100

Необходимо отметить, что описанные многими авторами жизнеугрожающие состояния, предшествующие внезапной смерти младенцев, – апноэ, гастроэзофагальный рефлюкс, преходящие нарушения ритма сердца могут быть обусловлены патоморфологическими изменениями в ядрах Х пары черепно-мозговых нервов.

При проведении гистохимического исследования фрагментов продолговатого мозга по методике Шпильмейера, однако, достоверных признаков глыбчатого распада миелиновых волокон выявлено не было.

Выводы: 1. Аутопсийное исследование детей грудного возраста, умерших внезапно на фоне «видимого» здоровья, следует начинать с тщательного анализа медицинской документации, сочетая их с критическим анализом неврологического статуса новорожденного и ребёнка первого года жизни.

2. Гистологическое исследование фрагментов головного мозга позволяет выявить характерные при СВСД фокусы ангиоматоза сосудов мягкой мозговой оболочки и вещества мозга при нормальном строении эластической мембранны артерий, явления глиальной пролиферации в субэндемарной области боковых желудочков и подкорковых образованиях.

3. При детальном изучении заднего (вегетативного) ядра блуждающего нерва, расположенного в vagusном треугольнике ромбовидной ямки продолговатого мозга, обнаружены дегенеративные изменения нейронов в виде явлений хроматолиза и кариолизиса, глиальная реакция по типу нейронофа-

гии, тогда как структура рядом расположенного ядра подъязычного нерва обычно сохранена.

4. Патоморфологические изменения в стволе мозга могут быть обусловлены сочетанными (постгипоксическими и/или посттравматическими) факторами, которые ведут к нарушению регуляции дыхательного ритма с развитием летального исхода во время сна.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES BRAIN IN SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME

M.V. BERLAY, A.V. KOPYLOV, S.M. KARPOV

Stavropol State Medical University, e-mail: postmaster@stgmu.ru, St. Mira, d. 310, Stavropol, 355040, Russia

Abstract. An autopsy study of infants who suddenly died against a backdrop of "visible" health should start with a careful analysis of medical records, combining them with a critical analysis of the neurological status of the newborn and the child of the first year of life. Microscopic examination of fragments of the brain in the sudden death syndrome allows to identifying the focuses of angiomas of the vessels of the soft dura mater and brain substance in the normal structure of the elastic membrane of the arteries, the phenomenon of glial proliferation in the subependymal region of the lateral ventricles and subcortical formations. A detailed study of the posterior (vegetative) nucleus of the vagus nerve found the degenerative changes of neurons in the form of phenomena of chromatolysis and karyolysis, glial reaction by the type of neuronophagy. Pathomorphological changes in the brainstem can be caused by combined (posthypoxic and / or posttraumatic) factors, which lead to a violation of the regulation of the respiratory rhythm with the development of the lethal outcome during sleep. In the prevention of sudden infant death syndrome, competent work of children's neurologists is important in the study of the neurological status of infants with an accentuated assessment of the features of the sleep-wake cycle, the chain symmetric reflex, behavioral and sensory responses.

Key words: sudden infant death syndrome, neurogenic theory, histological and histochemical researches of the brain stem.

Литература / References

1. Берлай М.В., Копылов А.В., Карпов С.М. Синдром внезапной смерти и другие показатели младенческой смерти в Ставропольском крае // «Судебная-медицина». Наука. Практика. Образование. 2017. Т. 3, №1. С. 26–29 / Berlaj MV, Kopylov AV, Karpov SM. Sindrom vnezapnoj smerti i drugie pokazateli mladencheskoy smerti v Stavropol'skom krae [Sudden death syndrome and other indicators of infant death in the Stavropol region]. «Sudebnaya-medicina». Nauka. Praktika. Obrazovanie. 2017;3(1):26–9. Russian.

2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кулага О.И. Синдром внезапной смерти новорожденных: этиология, патогенез, современные диагностические подходы и методы профилактики // Анналы аритмологии. 2009. № 2. С. 12–23 / Bokeriya LA, Bokeriya OL, Kulaga OI. Sindrom vnezapnoj smerti novorozhdennyh: ehtiologiya, patogenez, sovremenneye diagnosticheskie podhody i metody profilaktiki [Sudden death syndrome of newborns: etiology, pathogenesis, modern diagnostic approaches and methods of prevention]. Annaly aritmologii. 2009(2):12–23. Russian.

3. Глуховец Б.И. Синдром внезапной смерти младенцев: методологические и патогенетические варианты диагноза // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, №2. С. 78–82 / Gluhovec BI. Sindrom vnezapnoj smerti mladencev: metodologicheskie i patogeneticheskie variyanty diagnoza [The syndrome of sudden death of infants: methodological and pathogenic variants of diagnosis]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2011;10(2):78–82. Russian.

4. Кравцова Л.А., Школьникова М.А. Синдром внезапной смерти младенцев – взгляд на проблему из XXI века // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. №2. С. 71–76 / Kravcova LA, Shkol'nikova MA. Sindrom vnezapnoj smerti mladencev – vzglyad na problemu iz HKHI veka [Sudden infant death syndrome - a look at the problem of the XXI century]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011;2:71–6. Russian.

5. Парилов С.Л. Судебно-медицинская оценка родо-

вой травмы центральной и парасимпатической нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни: Автореф. д-ра мед. наук. М., 2009. 26 с. / Parilov SL. Sudebno-medicinskaya ocenka rodovoj travmy central'noj i parasympaticheskoy nervnoj sistemy u novorozhdennyh i detej pervogo goda zhizni [Forensic medical assessment of birth trauma of the Central and parasympathetic nervous system in newborns and children of the first year of life] [dissertation]. Moscow; 2009. Russian.

6. Туровская Н.Г., Курушина О.В., Деларю В.В. Неврологическая и психологическая оценка развития ребенка первого года жизни // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. №56. С. 3–8 / Turovskaya NG, Kurushina OV, Delaryu VV. Nevrologicheskaya i psihologicheskaya ocenka razvitiya rebenka pervogo goda zhizni [Neurological and psychological assessment of the child's development in the first year of life]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2015;56:3–8. Russian.

7. AbouZahr C., de Savigny D., Mikkelsen L. Towards universal civil registration and vital statistics systems: the time is now // Lancet. 2015. Vol. 386. P. 1407–1418 / AbouZahr C, de Savigny D, Mikkelsen L. Towards universal civil registration and vital statistics systems: the time is now. Lancet. 2015;386:1407–18.

8. Kinney H.C., Poduri A.H., Cryan J.B. Hippocampal Formation Maldevelopment and Sudden Unexpected Death across the Pediatric Age Spectrum // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2016. Vol. 75, N.10. P. 981–997 / Kinney HC, Poduri AH, Cryan JB. Hippocampal Formation Maldevelopment and Sudden Unexpected Death across the Pediatric Age Spectrum. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2016;75(10):981–97.

9. Lavezzi A.M. A New Theory to Explain the Underlying Pathogenetic Mechanism of Sudden Infant Death Syndrome // Front. Neurol. 2015. Vol. 6. P. 220 / Lavezzi AM. A New Theory to Explain the Underlying Pathogenetic Mechanism of Sudden

Infant Death Syndrome. *Front. Neurol.* 2015;6:220.

10. Matturri L., Ottaviani G., Lavezzi A.M. Guidelines for neuropathologic diagnostics of perinatal unexpected loss and sudden infant death syndrome (SIDS): a technical protocol // *Virchows Arch.* 2008. Vol.452, N.1. P. 19–25 / Matturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM. Guidelines for neuropathologic diagnostics of perinatal unexpected loss and sudden infant death syndrome (SIDS): a technical protocol. *Virchows Arch.* 2008;452(1):19-25.

11. Moon R.Y., Horne R.S., Hauck F.R. Sudden Infant Death Syndrome // *Lancet.* 2007. N. 370. P. 1578–1587 / Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden Infant Death Syndrome. *Lancet.* 2007;370:1578-87.

12. Neubauer J., Lecca M.R., Russo G., Bartsch C., Medeiros-Domingo A., Berger W., Haas C. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases // *Eur. J. Hum. Genet.* 2017. Jan 11. doi: 10.1038/ejhg.2016.199 / Neubauer J, Lecca MR, Russo G, Bartsch C, Medeiros-Domingo A, Berger W, Haas C. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur. J. Hum. Genet.* 2017. Jan 11. doi: 10.1038/ejhg.2016.199.

13. Naeye R.L., Tildon J.T., Roeder L.M., Steinschneider A. Origins of the sudden infant death syndrome. Proceedings of International Conference on SIDS held in Baltimore. New York: Academic Press, 1983. P. 77–83 / Naeye RL, Tildon JT, Roeder LM, Steinschneider A. Origins of the sudden infant death syndrome. Proceedings of International Conference on SIDS held in Baltimore. New York: Academic Press; 1983.

14. Paine S.M., Jacques T.S., Sebire N.J. Review: Neuropathological features of unexplained sudden unexpected death in infancy: current evidence and controversies // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2014. Vol. 40, N. 4. P. 364–384 / Paine SM, Jacques TS, Sebire NJ. Review: Neuropathological features of unexplained sudden unexpected death in infancy: current evidence and controversies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2014;40(4):364-84.

15. Weber M.A., Risdon R.A., Ashworth M.T., Malone M., Sebire N.J. Autopsy findings of co-sleeping-associated sudden unexpected deaths in infancy: relationship between pathological features and asphyxial mode of death // *J. Paediatr. Child Health.* 2012. Vol. 48, N. 4. P. 335–341 / Weber MA, Risdon RA, Ashworth MT, Malone M, Sebire NJ. Autopsy findings of co-sleeping-associated sudden unexpected deaths in infancy: relationship between pathological features and asphyxial mode of death. *J. Paediatr. Child Health.* 2012;48(4):335-41.

Библиографическая ссылка:

Берлай М.В., Копылов А.В., Карпов С.М. Патоморфологические изменения головного мозга при внезапной смерти детей первого года жизни // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 72–76. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16257.

Bibliographic reference:

Berlay MV, Kopylov AV, Karpov SM. Patomorfologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri vnezapnoy smerti detey pervogo goda zhizni [Pathomorphological changes brain in sudden infant death syndrome]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:72-76. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16257. Russian.

**ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-КОСМЕТОЛОГОВ ПО КРАТКОСРОЧНОЙ ПРОГРАММЕ
ТЕМАТИЧЕСКОГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ:
ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ НЕДОСТАТКОВ»**

В.А. ВЛАДИМИРЦЕВ, Л.И. ФИЛИПОВИЧ, Ю.В. ХОХЛОВА

*Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Мосмед»,
ул. Габричевского, д. 5, корп. 3. Москва, 125367, Россия, e-mail: educ@mosmed.ru*

Аннотация. В соответствии с реформой медицинского образования перед системой повышения квалификации кадров в области эстетической медицины стоит задача расширения спектра программ дополнительного профессионального образования, включенных в официальный пул программ новой системы непрерывного медицинского образования и размещенных на портале Минздрава России. В связи с этой тенденцией, АНО ДПО «Мосмед» одна из первых подготовила краткосрочную 16-часовую программу повышения квалификации «Актуальные проблемы эстетической медицины: инъекционные методы коррекции косметических недостатков», которая прошла экспертизу в Центре научно-методического обеспечения перехода на систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, была размещена на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России под регистрационным номером 18360-2018, доступна *online* и может использоваться в системе как традиционного, так и непрерывного образования врачей-косметологов. Программа рассчитана на врачей с законченным высшим медицинским образованием после окончания ординатуры по специальности «Дерматовенерология» и профессиональной переподготовки по специальности «Косметология». Она может быть также полезной пластическим хирургам и акушерам-гинекологам, прошедшим подготовку по эстетической гинекологии. После освоения программы и итоговой аттестации слушатели получат *удостоверение о повышении квалификации установленного образца* и 16 зачётных единиц трудоёмкости – баллов в системе НМО через личный кабинет на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Формирование ресурсной базы образовательных модулей в области эстетической медицины, направлено на обновление и расширение образовательного пространства для врачей-косметологов. Развитие научно-методического направления, определяющего разработку и широкое включение в учебный процесс краткосрочных программ повышения квалификации врачей-косметологов, способствует расширению возможностей эффективного построения их индивидуальных образовательных траекторий и трансформации системы дополнительного медицинского образования в реальный институт непрерывного профессионального развития в области эстетической медицины.

Ключевые слова: эстетическая медицина, инъекционные методы коррекции косметических недостатков, повышение квалификации врачей-косметологов, непрерывное профессиональное развитие врачей-косметологов, автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Мосмед».

Актуальность проблемы. В ходе реформы медицинского образования перед системой повышения квалификации кадров в области интенсивно развивающейся эстетической медицины стоит задача расширения спектра программ дополнительного профессионального образования, а также – необходимость появления новых каналов предоставления традиционных и инновационных образовательных услуг как в лицензированных образовательных учреждениях дополнительного профессионального образования, так и на аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования (НМО) научно-образовательных мероприятиях.

В настоящее время одним из основных путей повышения квалификации для врачей-косметологов служат короткие, как правило однодневные, семинары и тренинги, организуемые клиниками эстетической медицины и фирмами-производителями, рекламирующими свою продукцию и новые технологии. Такая узконаправленная форма обучения, принятая в индустрии красоты, несомненно, имеет свои положительные стороны, давая возможность специалистам оперативно получать новые знания, расширяющие профессиональный кругозор в перспективных направлениях развития эстетической медицины [4].

Вместе с тем, эта образовательная активность

врачей-косметологов и фирменные сертификаты, выдаваемые участникам подобных мини-школ, официально не учитываются ни в традиционной системе дополнительного профессионального образования, ни в новой кредитной системе НМО, последовательно вводимой с 1 января 2016 года для перехода от сертификации к аккредитации специалистов здравоохранения, необходимой для допуска к профессиональной деятельности [9].

Теперь, наряду с системой сертификации, действующей до 1 января 2021 года, для повышения квалификации врачей-косметологов в рамках новой системы НМО необходимо пройти обучение в лицензированных образовательных организациях дополнительного профессионального образования по программам, одобренным Координационным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Министерства здравоохранения России и размещенным на портале Минздрава – <http://edu.rosmindzdrav.ru> [10], что позволяет включать их в индивидуальный план обучения по специальности в системе НМО с накоплением соответствующих кредитных баллов, необходимых для допуска к аккредитации. По нашим наблюдениям врачи-косметологи относятся к той категории специалистов здравоохранения, которая наиболее мотивирована к постоянному повышению квалификации, и положи-

тельно принимает новую модель НМО.

Разработка и реализация новых краткосрочных программ повышения квалификации врачей является основным направлением образовательной деятельности АНО ДПО «Мосмед» [1,2], которая проводиться в соответствии с программой инновационного развития клиник группы медицинских компаний «Мосмед» [11]. Подготовка программ в области эстетической медицины основывается на выявлении актуальных профессиональных задач, необходимых для развития инновационных, в том числе междисциплинарных, направлений косметологии, и обучении слушателей их решению. Одним из примеров успешной развития этого направления может служить программа повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов по эстетической гинекологии [3].

Цель исследования – подготовить 16-часовую краткосрочную междисциплинарную дополнительную профессиональную программу «Актуальные проблемы эстетической медицины: инъекционные методы коррекции косметических недостатков» и включить её в ресурсную базу системы непрерывного медицинского образования на портале Минздрава России для повышения квалификации врачей-косметологов и смежных специалистов.

Материалы и методы исследования. Анализ литературных источников. Компетентностно-модульный подход к разработке программы с учётом типовой программы [8], профессиональных стандартов и квалификационных требований.

Результаты и их обсуждение. Учитывая возможности клиники «Мосмед» в области эстетической медицины, в АНО ДПО «Мосмед» была подготовлена краткосрочная 16-часовая программа повышения квалификации для врачей-косметологов «Актуальные проблемы эстетической медицины: инъекционные методы коррекции косметических недостатков», которая прошла экспертизу в Центре научно-методического обеспечения перехода на систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова [12], была включена в официальный пул образовательных программ НМО Минздрава и размещена на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России под регистрационным номером 18360-2018 [10].

Программа составлена в соответствии с требованиями к содержанию дополнительных профессиональных образовательных программ на основе компетентностно-модульный подхода с соблюдением законодательных положений о соответствии содержания дополнительных профессиональных программ профессиональным стандартам и квалификационным требованиям с учетом типовой программы дополнительного профессионального образования врачей по специальности «Косметология» [8], а также анализа зарубежных программ НМО по эстетической медицине [13,15-18,20]. Срок обучения слушателей составляет 16 акад. часов при дневной форме

обучения и режиме занятий по 8 акад. часов в день.

Программа рассчитана на врачей с законченным высшим медицинским образованием по базовым специальностям «060101 Лечебное дело» и «060103 Педиатрия» после окончания ординатуры по специальности «Дерматовенерология» и профессиональной переподготовки по специальности «Косметология». Она может быть также полезной пластическим хирургам и акушерам-гинекологам, прошедшим подготовку по эстетической гинекологии

Цель программы заключается в систематизации и углублении профессиональных знаний и компетенций в области эстетической медицины и косметологии, необходимых для улучшения качества оказания медицинской помощи на основе применения инъекционных косметологических технологий.

В задачи обучения входит: углубление знаний по клинической и конституциональной диагностике состояния кожи, подкожно-жировой клетчатки и придатков кожи в косметологии и эстетической медицине; углубление знаний о методах коррекции морро-функциональных изменений покровных тканей на основе применения микроимплантов (препараторов контурной пластики) у пациентов косметологического профиля; расширение знаний о современных препаратах для контурной пластики; освоение алгоритмов составления и реализации комплексных лечебно-реабилитационных программ коррекции косметологических недостатков покровных тканей организма у пациентов косметологического профиля с использованием современных инъекционных методик.

Программа состоит из 3 модулей и итоговой аттестации. Каждая тема освещает конкретные аспекты организации косметологической помощи, основанной на инъекционных косметологических технологиях при лечебно-реабилитационной коррекции эстетических недостатков покровных тканей организма у пациентов косметологического профиля. Темы также построены по модульному принципу (учебно-тематический модуль) с использованием компетентностного подхода, то есть направлены на достижение обучающимися умений.

Содержание разделов программы представлено следующей последовательностью модулей.

Модуль 1. Введение в программу: цели обучения и организация программы; нормативно-правовые основы оказания медицинской помощи по профилю «косметология»; санитарно-гигиенические требования к кабинету инъекционной косметологии; нормы хранения и утилизации препаратов и расходных материалов.

Модуль 2. Морффункциональная характеристика покровных тканей: оценка состояния покровных тканей (кожи, придатков кожи, подкожной жировой клетчатки и поверхностных мышц) клиническими, лабораторными и инструментальными методами; возрастные особенности кожи и мышечной ткани человека; топографическая анатомия головы и шеи; оценка анатомо-физиологических основ покровных

тканей при контурной пластике.

Модуль 3. Принципы и методы инъекционной коррекции врождённых и приобретенных морфофункциональных изменений покровных тканей: клиническое обследование пациентов в эстетической медицине; лекарственные средства и методы, используемые для коррекции морфофункциональных нарушений покровных тканей человеческого организма в эстетической медицине и косметологии; препараты для контурной пластики – виды и сравнительная характеристика филлеров, в том числе препаратов, имеющих регистрационное удостоверение Росздравнадзора, в котором указана возможность их использования для коррекции косметологических недостатков; свойства гиалуроновой кислоты, применяемой для биоревитализации и контурной пластики; классификация эстетических недостатков и выбор лечебной тактики; показания и противопоказания к применению инъекционных методик; обзор современных методик инъекционной коррекции эстетических недостатков; техника проведения процедуры; нежелательные явления, осложнения после проведения процедур, профилактика и методы коррекции.

Практические занятия проводятся в учебной аудитории и в кабинетах с применением демонстрационных видео- и фотоматериалов, а также мастер-класса в операционной клиники группы медицинских компаний «Мосмед» [11].

После завершения обучения слушатели проходят итоговую аттестацию, которая проводится в форме тестового экзамена или собеседования и должна выявлять теоретическую и практическую подготовку врача-косметолога в соответствии с квалификационными требованиями и профессиональными стандартами.

Слушатели успешно прошедшие итоговую аттестацию, получают документ установленного образца о дополнительном профессиональном образовании – удостоверение о повышении квалификации, а также 16 образовательных кредитов (баллов НМО) в своё образовательное портфолио на Портале Минздрава России [10] на основе накопительной системы НМО.

Ранее нами было показано, что в условиях трансформации традиционной системы дополнительного медицинского образования в новый институт непрерывного профессионального развития наиболее востребованными становятся краткосрочные интенсивные программы повышения квалификации продолжительностью от 16 академических часов, открывающие врачам оптимальные возможности формирования индивидуальных образовательных траекторий [3]. В настоящее время эта тенденции всё шире проявляется в области повышения квалификации врачей косметологов в лицензированных образовательных учреждениях дополнительного профессионального образования.

тального профессионального образования различных форм собственности. Обучение по краткосрочным программам пользуется широкой популярностью у врачей-косметологов за рубежом. Например, краткосрочные 1-3-х дневные курсы предлагает Американская академия эстетической медицины (*American Academy of Aesthetic Medicine*), организующая тематические мастер-классы во многих странах мира [14], Европейский колледж эстетической медицины и хирургии (*European College of Aesthetic Medicine & Surgery*) [19], Индийский институт эстетической медицины (*Indian Institute Of Aesthetic Medicine*) [21], присваивающие кредитные баллы врачам, прошедшим обучение по аккредитованным программам.

Научно-методическое обеспечение дальнейшего развития нового проекта АНО ДПО «Мосмед» – «Актуальные проблемы эстетической медицины», будет основываться на изучении отечественного и зарубежного опыта развития этой стремительно развивающейся междисциплинарной области медицины, широко представленного на международных конгрессах и конференциях, динамично объединяющих все последние достижения науки, практики и бизнеса [5-7].

Выводы:

1. Разработка в АНО ДПО «Мосмед» краткосрочной программы дополнительного профессионального образования «Актуальные проблемы эстетической медицины: инъекционные методы коррекции косметических недостатков» и включение этой программы в ресурсную базу системы НМО Минздрава России направлено на повышение квалификации врачей-косметологов и смежных специалистов в области эстетической медицины и косметологии, необходимых для улучшения качества оказания медицинской помощи на основе применения инъекционных косметологических технологий и внедрения достижений персонализированной медицины в практическое здравоохранение.

2. Формирование ресурсной базы образовательных модулей в области эстетической медицины, включенных в систему НМО Минздрава России, способствует обновлению и расширению образовательного пространства, повышению конкуренции между операторами образовательных услуг и созданию новых возможностей для непрерывного профессионального развития врачей-косметологов.

3. Развитие научно-методического направления, определяющего разработку и широкое включение в учебный процесс краткосрочных программ повышения квалификации врачей-косметологов, способствует расширению возможностей эффективного построения их индивидуальных образовательных траекторий и трансформации системы дополнительного медицинского образования в реальный институт непрерывного профессионального развития в области эстетической медицины.

TRAINING FOR THE MEDICAL COSMETOLOGISTS IN THE SHORT-TERM PROGRAM "ACTUAL PROBLEMS OF AESTHETIC MEDICINE: INJECTION TECHNIQUES TO CORRECT THE COSMETIC DEFECTS"

V.A. VLADIMIRTSEV, L.I. FILIPOVICH, Yu.V. CHOCHLOVA

*Autonomous non-commercial organization additional professional education "Mosmed",
5-3 Gabrichevskogo Str., Moscow, 125367, Russia, e-mail: educ@mosmed.ru*

Abstract. In accordance with the reform of medical education in Russia, the system of advanced training of physicians in the field of aesthetic medicine faces the task of expanding the range of additional professional education programs included in the official pool of programs of the new system of continuous medical education (CME) and posted on the portal of the Ministry of Health of Russia. To this trend, "Mosmed" was one of the first to prepare a short-term 16-hour training program "Actual problems of aesthetic medicine: injection techniques to correct the cosmetic defects", which was accredited at the Center of scientific and methodological support of the transition to the system of continuous medical and pharmaceutical education of the Pirogov Russian National Research Medical University, was placed on the Portal of CME programs of the Ministry of Health of Russia under the registration number 18360-2018. The program is available online and can be used in the system of both traditional and continuing education of medical cosmetologists. The program is designed for doctors with completed higher medical education after the residency in the specialty "dermatovenerology" and professional retraining in the specialty "cosmetology". It can also be useful for plastic surgeons and obstetricians-gynecologists trained in aesthetic gynecology. After the final exam, course participants will receive a certificate of professional development of the established sample and 16 credits CME through the personal account on the Portal of continuous medical and pharmaceutical education of the Ministry of Health. The formation of the resource base of educational modules in the field of aesthetic medicine included in the accredited system of the Ministry of Health is aimed at updating and expanding the educational space for medical cosmetologists. The development of scientific and methodological direction, which determines the development and wide inclusion in the educational process of short-term training programs for medical cosmetologists, promotes the expansion of opportunities for effective construction of their individual educational trajectories and transformation of the system of additional medical education in the real Institute of continuous professional development in the field of aesthetic medicine.

Key words: aesthetic medicine, injection techniques to correct the cosmetic defects, training for medical cosmetologists, continuing professional development of medical cosmetologists, autonomous non-profit organization of additional professional education "Mosmed".

Литература / References

1. Владимирцев В.А. Опыт Автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Мосмед» в разработке краткосрочных программ повышения квалификации врачей по актуальным направлениям медицинской деятельности // Современные исследования социальных проблем. 2017. Т. 8, № 4. С. 20–37. DOI: 10.12731/2218-7405-2017-4-20-37 / Vladimircev VA. Opyt Avtonomnoj nekommercheskoj organizacii dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya «Mosmed» v razrabotke kratkosrochnykh programm povysheniya kvalifikacii vrachej po aktual'nym napravleniyam medicinskoye deyatel'nosti [The experience of the autonomous non-profit organization of additional professional education "Mosmed" to implement short-term programs of physicians on topical areas of medical activities]. Sovremennye issledovaniya social'nyh problem. 2017;8(4):20-37. DOI: 10.12731/2218-7405-2017-4-20-37. Russian.
2. Владимирцев В.А., Филипович Л.И. Приоритеты в области повышения квалификации врачей в Автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Мосмед». Сборник тезисов IX Общероссийской конференции с международным участием «Неделя медицинского образования – 2018» (15–17 мая 2018 г., г. Москва). М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, 2018. С. 10. / Vladimircev VA, Filipovich LI. Priority v oblasti povysheniya kvalifikacii vrachej v Avtonomnoj nekommercheskoj organizacii dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya «Mosmed» [Priorities in the field of advanced training of physicians in the Autonomous non-profit organization of additional professional education " Mosmed"]. Abstracts of the IX All-Russian conference with International participation "Week of medical education – 2018" (15-17 may 2018, Moscow). Moscow: Izdatel'stvo FGAOU VO Pervyj MG MU im. I.M.Sechenova Minzdrava Rossii; 2018. Russian.
3. Владимирцев В.А. Опыт проектирования и реализации краткосрочных программ повышения квалификации врачей в АНО ДПО «Мосмед». Монография. М.: Языки Народов Мира; ТЕЗАУРУС; АНО ДПО «Мосмед», 2018. 195 с. / Vladimircev VA. Opyt proektirovaniya i realizacii kratkosrochnykh programm povysheniya kvalifikacii vrachej v ANO DPO «Mosmed» [Experience in the design and implementation of short-term advance training programs of physician in autonomous non-commercial organization additional professional education "Mosmed"]. Monograph. Moscow; 2018. Russian.
4. Интернет-издание индустрии красоты. URL: <https://www.1nep.ru/>. / Internet-izdanie industrii krasoty [Online edition of the beauty industry]. Russian. Available from: <https://www.1nep.ru/>
5. II Международная конференция GREEN INJECTIONS 2018 (5–7 октября 2018 г., г. Сочи). URL: http://www.green-injections.ru/templates/ial-system/img/PHITOGEN_SOCHI_2018_A4_2018_08_02.pdf / II Mezhdunarodnaya konferenciya GREEN INJECTIONS 2018 (5-7 oktyabrya 2018 g., g. Sochi) [II International conference of GREEN INJECTIONS 2018 (5-7 October 2018, Sochi). Russian. Available from: http://www.green-injections.ru/templates/ial-system/img/PHITOGEN_SOCHI_2018_A4_2018_08_02.pdf
6. IX Международном Конгрессе по медицинской косметологии. URL: <http://congress-sochi.ru/programma-po-kosmetologii/> / IX Mezhdunarodnom Kongresse po medicinskoj kosmetologii [IX International Congress of medical cosmetology]. Russian. Available from: <http://congress-sochi.ru/programma-po-kosmetologii/>
7. XVIII Международный симпозиум по эстетической медицине 16–18 января 2019 г., г. Москва). URL: <http://sam-expo.ru/program/conference/> / XVIII Mezhdunarodnyj simposium po ehsteticheskoy medicine 16–18 yanvarya 2019 g., g. Moskva) [XVIII International Symposium on aesthetic medicine

16-18 January 2019, Moscow]. Russian. Available from: <http://sam-expo.ru/program/conference/>.

8. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 19.08.2010 N 16-1/10/2-7232 О направлении программы дополнительного профессионального образования по специальности "Косметология". URL:

<https://www.1nep.ru/pro/legislation/209108/> / Pis'mo Minzdravsocrazvitiya RF ot 19.08.2010 N 16-1/10/2-7232 O napravlenii programmy dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya po special'nosti "Kosmetologiya". Rusian. Available from: <https://www.1nep.ru/pro/legislation/209108/>

9. Приказ Минздрава России от 21 ноября 2017 г. N 926н "Об утверждении Концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года". URL: <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-21.11.2017-N-926/> / Prikaz Minzdrava Rossii ot 21 noyabrya 2017 g. N 926n "Ob utverzhdenii Koncepcii razvitiya nepreryvnogo medicinskogo i farmacevticheskogo obrazovaniya v Rossijskoj Federacii na period do 2021 goda". Russian. Available from: <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-21.11.2017-N-926>.

10. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. URL: <http://edu.rosmindzdrav.ru/> / Portal nepreryvnogo medicinskogo i farmacevticheskogo obrazovaniya Minzdrava Rossii [Portal of continuous medical and pharmaceutical education of the Ministry of Health of Russia]. Russian. Available from: <http://edu.rosmindzdrav.ru>.

11. Сайт группы медицинских компаний «Мосмед». URL: <http://www.mosmed.ru/> / Sajt gruppy medicinskikh kompanij «Mosmed» [Website of the group of medical companies "Mosmed". Russian. Available from: <http://www.mosmed.ru>.

12. Центр научно-методического обеспечения перехода на систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. URL: <http://www.rsmu.ru/nmfo.html> / Centr nauchno-metodicheskogo obespecheniya perekhoda na sistemnu nepreryvnogo medicinskogo i farmacevticheskogo obrazovaniya Rossijskogo naciona'l'nogo issledovatel'skogo medicinskogo universiteta im. N.I. Pirogova [Center for scientific and methodological support of transition to the system of continuous medical and pharmaceutical education of the N.I.Pirogov's Russian national research medical University]. Russian. Available from: <http://www.rsmu.ru/nmfo.html>

13. Aesthetic and Anti Aging Medicine Master Course. Health Sciences Postgraduate Program at the Complutence

University of Madrid. URL: <https://www.ucm.es/titulosproprios/aestheticmedicinepostgraduate/program/> / Aesthetic and Anti Aging Medicine Master Course. Health Sciences Postgraduate Program at the Complutence University of Madrid. Available from: <https://www.ucm.es/titulosproprios/aestheticmedicinepostgraduate/program/>

14. American Academy of Aesthetic Medicine. URL: https://www.aaamed.org/aesthetic_med.php / American Academy of Aesthetic Medicine. Available from: https://www.aaamed.org/aesthetic_med.php

15. Dermal Filler Training. American Board of Aesthetic Medicine (ABAM). URL: <https://abamedicine.com/board-certification-courses/> / Dermal Filler Training. American Board of Aesthetic Medicine (ABAM). Available from: <https://abamedicine.com/board-certification-courses/>

16. Dermal Filler Training. International association for physicians in aesthetic medicine (IAPAM). URL: <https://iapam.com/dermal-filler-training/> / Dermal Filler Training. International association for physicians in aesthetic medicine (IAPAM). Available from: <https://iapam.com/dermal-filler-training/>

17. Dermal Filler Training. American Academy of Procedural Medicine. URL: <http://aaopm.com/courses/dermal-filler-training/> / Dermal Filler Training. American Academy of Procedural Medicine. Available from: <http://aaopm.com/courses/dermal-filler-training/>

18. Dermal filler training objectives. Empire Medical Training. URL: <https://www.empiremedicaltraining.com/aesthetic-workshops/complete-dermal-filler-training/> / Dermal filler training objectives. Empire Medical Training. Available from: <https://www.empiremedicaltraining.com/aesthetic-workshops/complete-dermal-filler-training/>

19. European College of Aesthetic Medicine & Surgery. URL: <https://ecamedicine.com/page/20/> / European College of Aesthetic Medicine & Surgery. Available from: <https://ecamedicine.com/page/20>.

20. Injectable Soft Tissue Dermal Fillers Certificate. BC Academy of Medical Aesthetics/ Canadian Association of Medical Spas & Aesthetic Surgeons (CAMACS). URL: <https://www.bcskincareacademy.com/dermalfillerstraining.htm> / Injectable Soft Tissue Dermal Fillers Certificate. BC Academy of Medical Aesthetics/ Canadian Association of Medical Spas & Aesthetic Surgeons (CAMACS). Available from: <https://www.bcskincareacademy.com/dermalfillerstraining.htm>

21. Indian Institute of Aesthetic Medicine. URL: <http://medicalcosmetology.org/contactus.php> / Indian Institute of Aesthetic Medicine. Available from: <http://medicalcosmetology.org/contactus.php>

Библиографическая ссылка:

Владимирцев В.А., Филипович Л.И., Хохлова Ю.В. Повышение квалификации врачей-косметологов по краткосрочной программе тематического усовершенствования «актуальные проблемы эстетической медицины: инъекционные методы коррекции косметических недостатков» // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 77–81. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16258.

Bibliographic reference:

Vladimirtsev VA, Filipovich LI, Khokhlova YuV. Povyshenie kvalifikatsii vrachey-kosmetologov po kratkosrochnoy programme tematicheskogo usovershenstvovaniya «aktual'nye problemy esteticheskoy meditsiny: in"ektsionnye metody korrektii kos-meticheskikh nedostatkov» [Training for the medical cosmetologists in the short-term program «actual problems of aesthetic medicine: injection techniques to correct the cosmetic defects»]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:77–81. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16258. Russian.

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА СУШЕНИЦЫ ТОПЯНОЙ (БОЛОТНОЙ)
(*GNAFALIUM ULGINOSUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – ASTERACEAE)**

А.А. ХАДАРЦЕВ^{**}, Г.Т. СУХИХ^{***}, В.В. ПЛАТОНОВ^{*}, В.А. ДУНАЕВ^{**}, Т.А. ЯРКОВА^{****}

^{*}ООО «Террапроминвест», ул.Перекопская, д. 5б, Тула, 300045, Россия

^{**}ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д.128, Тула, 300028, Россия

^{***}ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, геникологии и перинатологии
им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д. 4, Москва, Россия

^{****}ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского (ПКУ)»,
ул. Земляной вал, д. 73, Москва, 109004, Россия

Аннотация. Впервые выполнено подробное исследование химического состава органического вещества сушкицы топяной (болотной). Методом хромато-масс-спектрометрии в этанольном экстракте идентифицировано 47 индивидуальных соединений, для которых определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава, сделаны определенные предположения об основной роли стероидных соединений, спиртов, фенолов и кетонов в формировании физиологического действия препаратов на основе сушкицы топяной (болотной).

Ключевые слова: сушкица топяная (болотная), хромато-масс-спектрометрия.

Лекарственным сырьем являются собранная в фазе цветения и высушенная трава с корнями дикорастущих растений.

Согласно [1-10] сушкица содержит флавоноиды: гнафалозиды А и В, триоксидиметоксифлавоны, 6-метоксилютеолин, 7-O-глюкозид скуттеляреина и др., каротиноиды, дубильные вещества, эфирное масло, фитостерины, витамин В₁, следы аскорбиновой кислоты и алкалоидов.

Препараты сушкицы оказывают слабое гипотензивное действие, расширяют периферические сосуды, замедляют ритм сердечных сокращений. Масляные экстракти обладают противовоспалительным действием, стимулируют грануляцию и эпителизацию поврежденных тканей, применяют в виде повязок для лечения ран, ожогов, свищей и трудно заживающих язв.

Препараты сушкицы эффективны при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатерстной кишки, при легких начальных стадиях гипертонической болезни; противопоказаны при артериальной гипотензии и тромбофлебитах. Имеются указания на применение сушкицы при кавернозном туберкулезе, атеросклерозе, диабете, аллергии, маточном кровотечении, раковых заболеваниях, при эрозии шейки матки, головной боли,очных страхах, бессоннице и др. [1-10].

Цель исследования – подтверждение известных литературных данных о химическом составе органического вещества сушкицы топяной (болотной), получение новых сведений с использованием хромато-масс-спектрометрии, подробная идентификация соединений этанольного экстракта, определение количественного содержания последних, получение их масс-спектров и структурных формул; сделать определенные выводы об основной роли отдельных групп соединений, в соответствии с их количественным содержанием и структурной орга-

низацией, в формировании физиологической активности и ее специфичности на основе препаратов сушкицы.

Материалы и методы исследования. Изготовитель лекарственного сырья – сушкица топяной (болотной): 353290, Краснодарский край, г. Горячий Ключ, ул. Восточная, 146.

Экстракция сухого сырья этанолом с массовой долей 95% проводилась в аппарате Соскleta. По окончании исчерпывающей экстракции этанол отгонялся в роторном вакуумном испарителе типа RE-52AA Rotary Evaporator, остаток взвешивался и его химический состав изучался хромато-масс-спектрометрией.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма этанольного экстракта приведена на рис. 1.



Рис. 1. Хроматограмма

Перечень идентифицированных соединений и их количественное содержание (масс. % от экстракта) даны в табл.

Таблица

Идентифицированные соединения и их качественное содержание

Nº	Retention time	Area %	Compound Name
1	8.888	1.08	Ethanedione, di(2-pyrrolidinyl)-
2	10.421	1.28	Silane, triethylmethoxy-
3	10.792	0.58	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one
4	12.107	1.52	Phenol
5	15.071	1.17	Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-
6	16.221	0.99	Silane, (1,4-dioxan-2-yloxy)trimethyl-
7	17.311	2.03	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
8	17.407	1.49	l-Menthone
9	17.829	0.87	2-Isopropyl-5-methylhex-2-enal
10	18.624	0.56	Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-(1.alpha.,2.beta.,5.alpha.-(+/-)-
11	20.151	0.38	Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one, 4,6,6-trimethyl-, (1S)-
12	22.760	3.24	Benzofuran, 2,3-dihydro-
13	26.101	0.46	Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, acetate
14	27.939	2.41	2-Methoxy-4-vinylphenol
15	29.182	1.24	Resorcinol
16	35.004	3.73	1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-
17	35.898	1.49	(3-Nitrophenyl) methanol, n-propyl ether
18	36.986	5.09	.beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-
19	38.988	0.79	3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole
20	43.315	1.86	3-Deoxy-d-mannoic lactone
21	44.244	4.13	Hexahydrocyclopenta[c]isoxazole-4,5,6-triol
22	51.756	4.67	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol
23	57.682	1.25	Neophytadiene
24	59.119	0.26	7-Octadecyne, 2-methyl-
25	64.622	2.25	Dodecanoic acid
26	65.526	1.00	9-Nonadecene
27	65.894	1.84	trans-Sinapyl alcohol
28	71.753	0.44	9,12-Octadecenoic acid (Z,Z)-
29	72.370	0.95	9,12-Octadecenoic acid, methyl ester, (E,E)-
30	75.756	0.65	Behenic alcohol
31	92.193	0.65	Nonacos-1-ene
32	97.698	0.88	1-Eicosanol
33	98.002	0.78	Triphenylphosphine oxide
34	98.233	1.62	9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-
35	99.377	0.66	Henicosanal
36	106.022	0.91	Docosyl pentafluoropropionate
37	106.405	2.97	Heptadecanolide
38	110.808	0.30	6,10,14,18,22-Tetrasapenten-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-
39	116.693	1.73	cis-9-Hexadecenal
40	121.352	2.03	24-Norursa-3,12-diene
41	123.161	3.02	5.alpha.-Cholest-8-en-3-one, 14-methyl-
42	125.396	0.89	Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-
43	127.085	4.86	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.), carbonochloride
44	133.299	0.82	Vitamin E
45	144.117	1.07	cis-1-Chloro-9-octadecene
46	152.010	2.57	.gamma.-Sitosterol
47	169.596	24.54	Stigmast-5-en-3-ol, oleate

Данные таблицы были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Основа экстракта (масс. % от экстракта): стероидные соединения (38.73), среди которых превалируют *Stigmast-5-en-3-ol, oleate*, на долю которого приходится 63.36 (масс. % от суммы стероидных соединений); также значительно содержание: *Cholest-5-en-3-ol (3.β)-, carbonochloride (12.55%)*; *5α.-Cholest-8-en-3-one, 14-methyl- (7.80%)*; *γ-Sitosterola (6.64%)*, *Vitamina E (2.12%)*.

Содержание спиртов, фенолов, кетонов 12.09; 9.84 и 7.42 (масс. % от экстракта), соответственно.

Фенолы представлены: *Phenol (1.52)*, *2-Methoxy-4-vinylphenol (2.41)*, *Resorcinol (1.24)* и *4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol (4.67)*, (масс. % от экстракта).

Гликозиды: *β.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-* (5.09%); достаточно высокое содержание эфиров (7.94%), особенно, *9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)- (1.62%)*; *9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester, (E,E)- (0.95%)*; простого – *(3-Nitrophenyl) methanol, n-propyl ether (1.49%)* и циклического *Heptadecanolide (2.97%)*, эфиров. Карбоновые кислоты: *Dodecanoic acid (2.25%)* и *9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)- (0.44%)*; среди альдегидов, общее количество которых составляет 3.26 (масс. % от экстракта) доминирует *cis-9-Hexadecenal (1.73%)*.

Кетоны (7.42) масс. % от экстракта, в основном, являются производными фурана и пирана.

Углеводороды составляют 3.23 масс. % от экстракта.

Анализ данных структурно-группового состава этанольного экстракта сушеницы топяной (болотной) позволяет высказать предположение, что физиологическое действие препарата определяется значительным содержанием стероидных и фенольных соединений, спиртов и кетонов, особенностями их структурной организации, количественным соотношением. Среди стероидных соединений, по-видимому, основную роль играет сложный эфир *Stigmast-5-en-3-ol, oleate*, присутствующий в количестве 63.36 масс. % от всей суммы стеринов, на долю которых приходится 38.73 (масс. % от экстракта); важны также *γ-Sitosterol (6.64%)*, *Vitamin E (2.12%)*.

Несомненно, важную роль в формировании направленности физиологического действия, его селективности, играют фенолы, гликозид – *β.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro*; альдегиды, кетоны.

Структуры соединений сушеницы топяной (болотной) приведены на рис. 2.

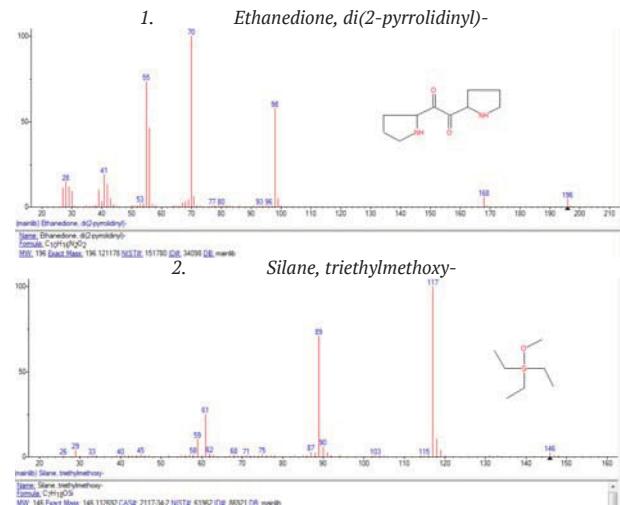
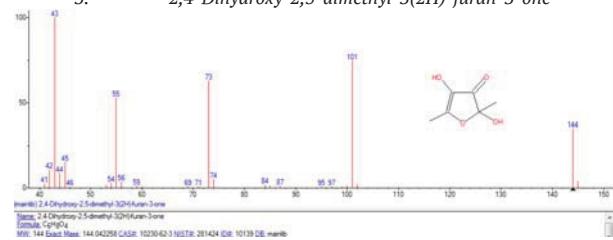
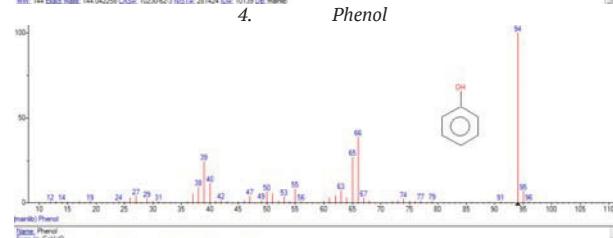


Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сушеницы топяной (болотной)

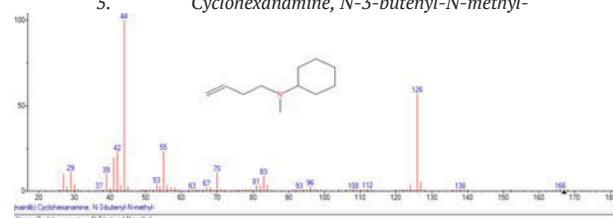
3. 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one



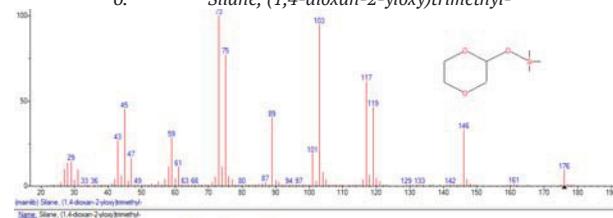
4. Phenol



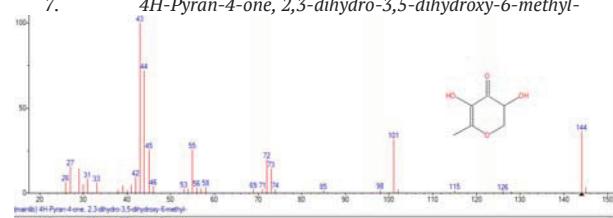
5. Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-



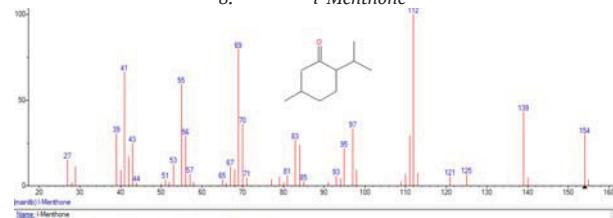
6. Silane, (1,4-dioxan-2-yloxy)trimethyl-



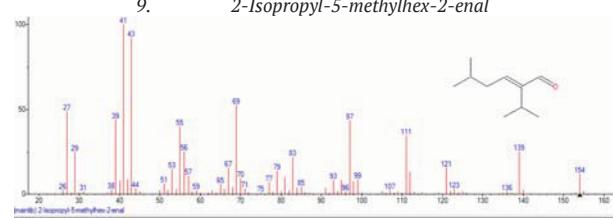
7. 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-



8. l-Menthone

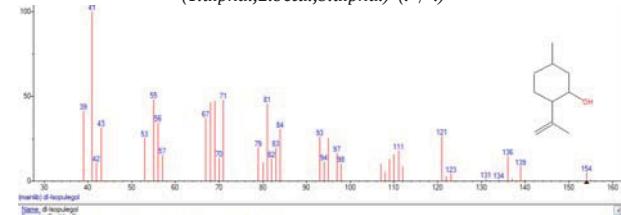


9. 2-Isopropyl-5-methylhex-2-enal



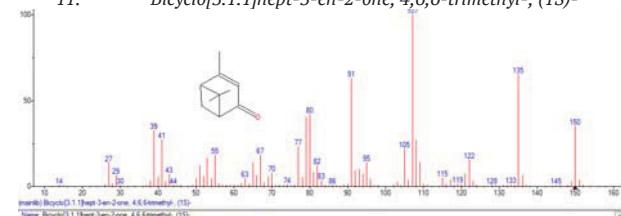
10.

Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.)-(+/-)-



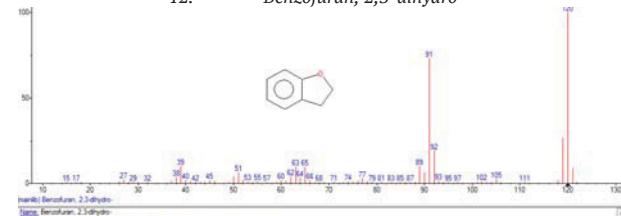
11.

Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one, 4,6,6-trimethyl-, (1S)-



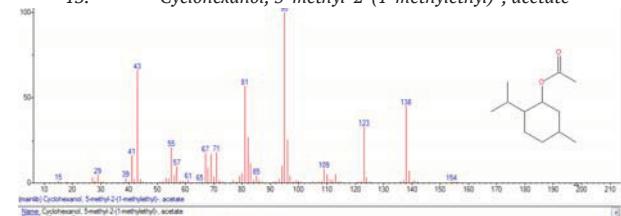
12.

Benzofuran, 2,3-dihydro-



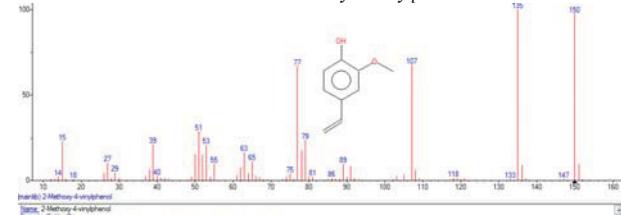
13.

Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, acetate



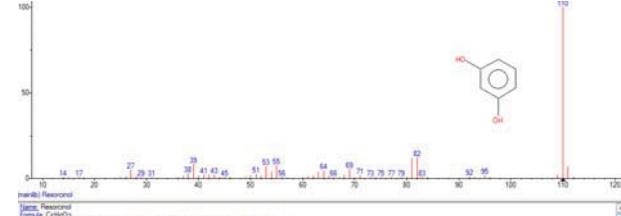
14.

2-Methoxy-4-vinylphenol



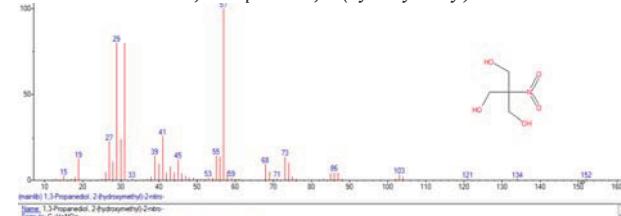
15.

Resorcinol



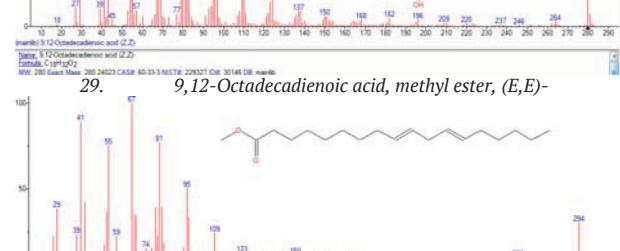
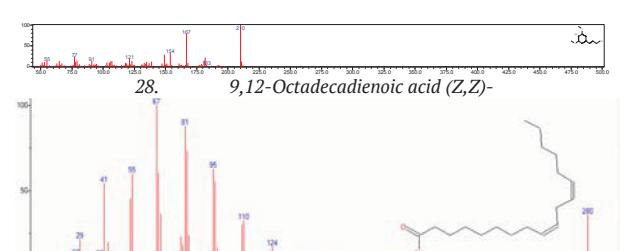
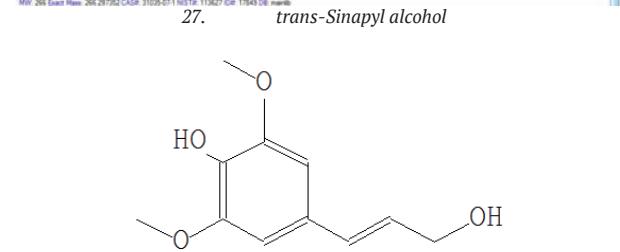
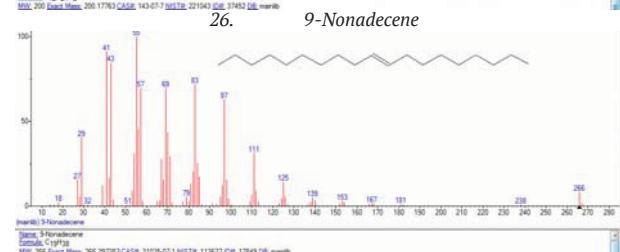
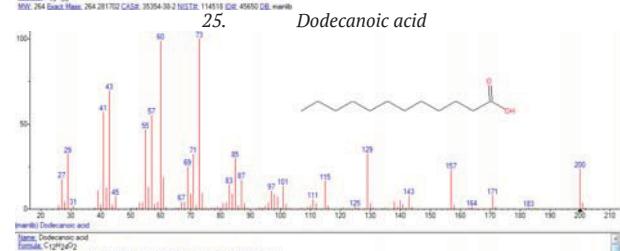
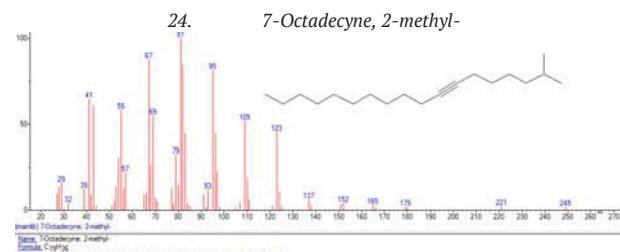
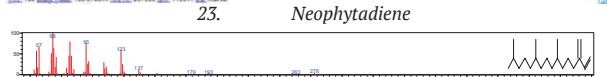
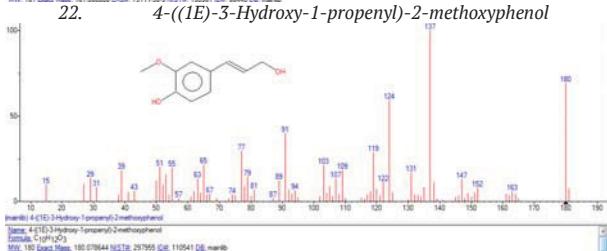
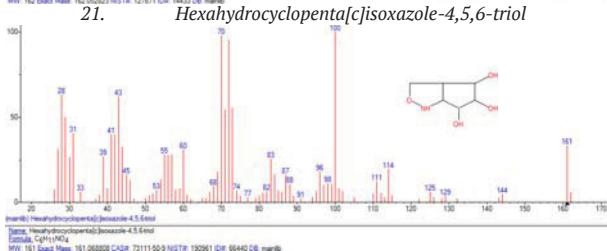
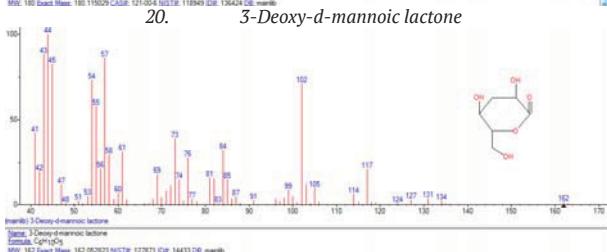
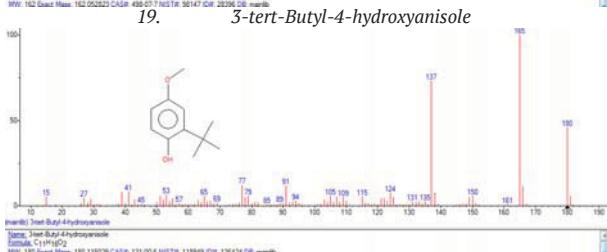
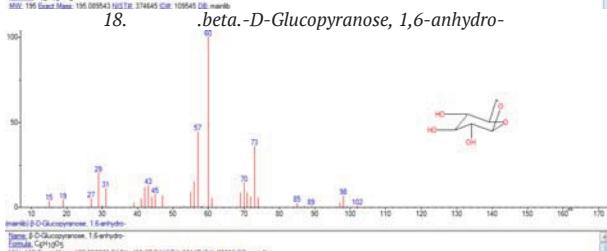
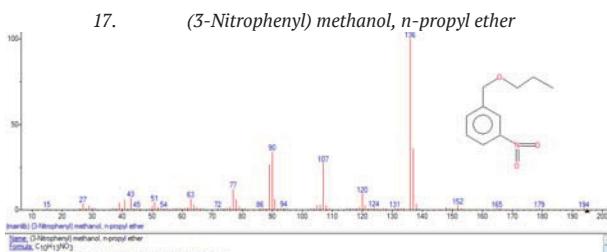
16.

1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-



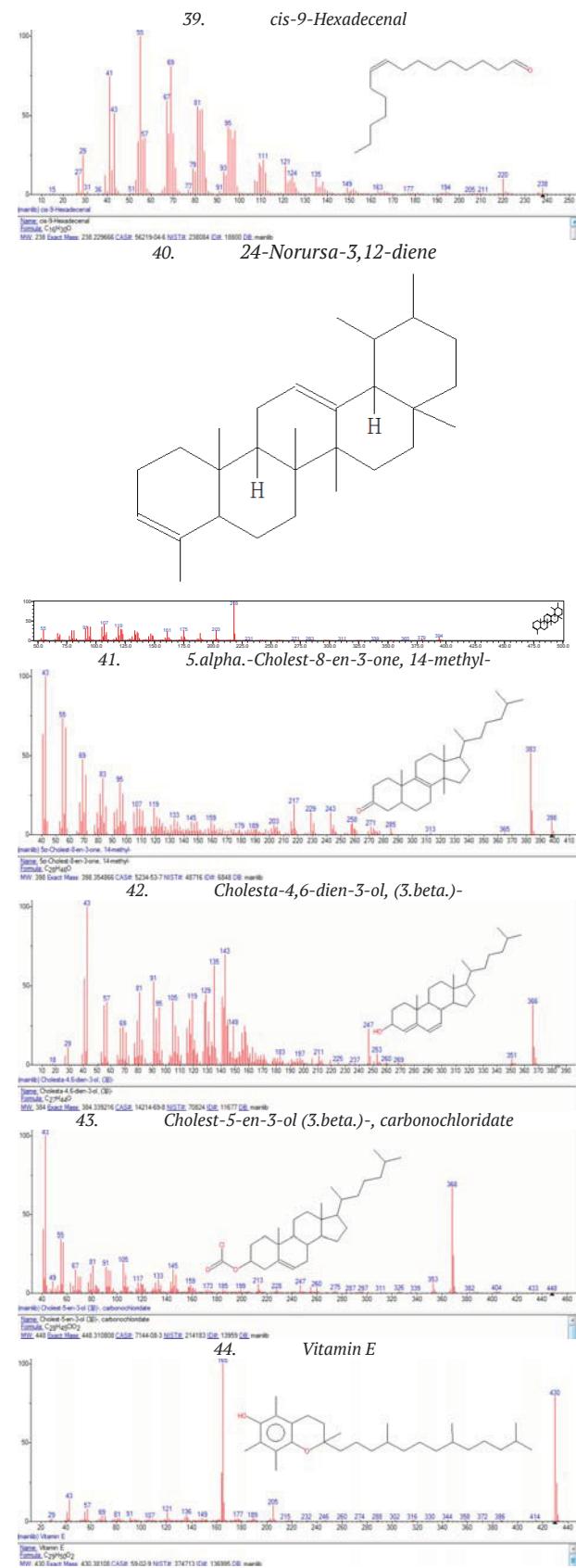
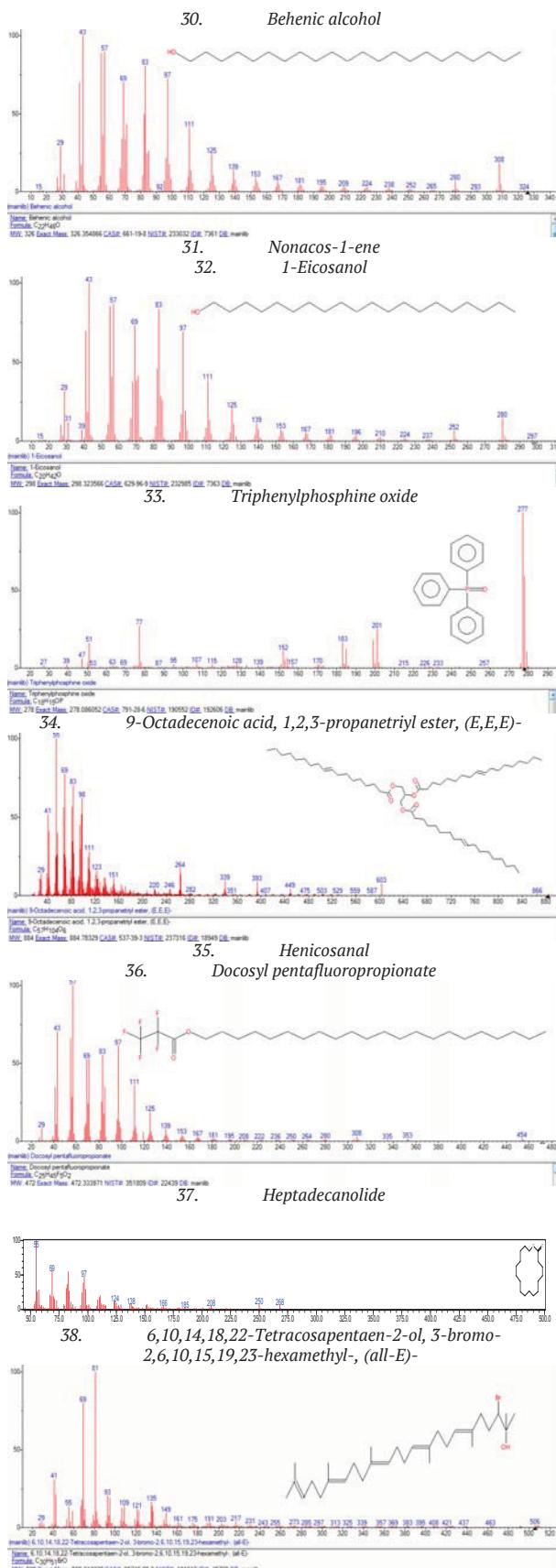
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сушеницы топяной (болотной)

Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сушеницы топяной (болотной)



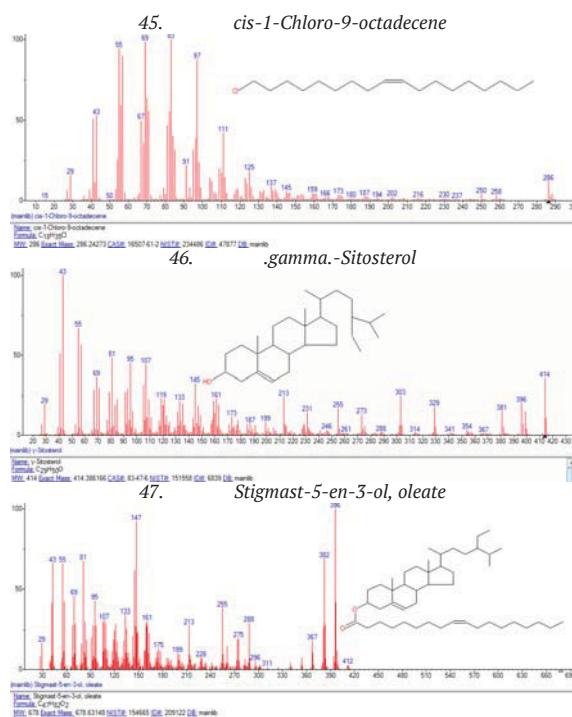
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сущности топяной (болотной)

Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сущности топяной (болотной)



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сушеницы топяной (болотной)

Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сушеницы топяной (болотной)



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений сушеницы топяной (болотной)

CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC SUBSTANCES OF MARSH CUDWEED (*GNAFALIUM ULGINOSUM L.*, ASTERACEAE)

A.A. KHADARTSEV**, G.T. SUKHIKH***, V.V. PLATONOV*, V.A. DUNAEV**, T.A. YARKOVA ****

* *Terraprominvest LLC, Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia*

** *FSBEI HPE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia*

*** *FSBI National Medical Research V.I. Kulakov Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Oparin Str., 4, Moscow, Russia*

**** *Moscow State K.G. Razumovsky University of Technology and Management (PKU)", Zemlyanoy Val, 73, Moscow, 109004, Russia*

Abstract. For the first time, the authors carried out a detailed study of the chemical composition of the organic matter of the marsh cudweed (swamp). Using chromatography-mass spectrometry in ethanol extract, 47 individual compounds were identified, for which their quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained, structural group composition was calculated, certain assumptions were made about the main role of steroid compounds, alcohols, phenols and ketones in the formation of the physiological action of drugs based on marsh cudweed.

Key words: marsh cudweed, mass chromatography mass spectrometry.

Литература / References

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с. / Balickij KP, Koroncova AP. Lekarstvennye rasteniya i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.

2. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с. / Vinogradov TA, Gazhev BN. Prakticheskaya fitoterapiya. Seriya «Polnaya ehnciklopediya» [Practical herbal medicine. Series "Full encyclopedia"]. Moscow: «OLMA-PRESS»; SPb.: Izdatel'skij dom «Neva», «Veleri SPD»; 1998. Russian.

3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с. / Georgievskij VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologicheski aktivnye veshchestva lekarstvennyh rastenij [Biologically active substances

of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.

4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с. / Goryaev MI, Sharipova FS. Rasteniya, obladayushchie protivoopuholevoj aktivnost'yu [Plants with anti-tumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian.

5. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Издательство «Медицина», 2005. 520 с. / Nikonor GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Basics of modern herbal medicine]. OAO Izdatel'stvo «Medicina»; 2005. Russian.

6. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с. / Novejshaya ehnciklopediya domashnej mediciny [encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.

7. Попов А.П. Лекарственные растения в народной

медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с. / Popov AP. Lekarstvennye rasteniya v narodnoj medicine [Medicinal plants in folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.

8. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. 283 с. / Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal plant products]. Moscow: GEHOTAR–MED; 2002. Russian.

9. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные расте-

ния и их применение. Ставрополь, 1973. 342 с. / Seredin RM, Sokolov SD. Lekarstvennye rasteniya i ih primenie [Medicinal plants and their application]. Stavropol'; 1973. Russian.

10. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с. / Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Celebnye travy [Medicinal herb]. Alma-Ata: Kajnar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Дунаев В.А., Яркова В.А. Химический состав органического вещества сушеницы топяной (болотной) (*Gnafalium uliginosum* L., семейство астровые – *Asteraceae*) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 82–88. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16289.

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Sukhikh GT, Platonov VV, Dunaev VA, Yarkova VA. Khimicheskiy sostav organicheskogo veshchestva sushenitsy topyanoy (bolotnoy) (*Gnafalium uliginosum* L., semeystvo astrovye – *Asteraceae*) [Chemical composition of organic substances of marsh cudweed (*Gnafalium uliginosum* L., *Asteraceae*)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:82-88. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16289. Russian.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У МЫШЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ЛИНИИ BALC/C ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ

Т.И. СУББОТИНА, Д.В. ИВАНОВ, Б.Б. БАНТЫШ, А.Ю. КРЫЛОВ

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

Аннотация. Исследованы особенности регуляторных воздействий на патогенез и морфогенез опухолей с использованием стволовых клеток и сочетанного воздействия электромагнитного излучения на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода. В эксперименте на животных выявлены закономерности патогенеза и регуляции морфогенеза опухолей с целью предотвращения развития опухолевой прогрессии при сочетанном воздействии на организм электромагнитным излучением на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода. В эксперименте на животных выявлены особенности регуляции морфогенеза опухолей при воздействии электромагнитного излучения на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода. Проведен сравнительный анализ морфологических результатов выполненной экспериментальной работы, который позволил установить, что в экспериментальных группах животных, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ с частотой 130 Гц, за период наблюдения макроскопических признаков развития опухолевого процесса не наблюдалось. Морфологические изменения в ткани печени почек и селезенки были неспецифическими и характеризовались сохранением дольковой структуры печени, неравномерным расширением синусоид и очаговой дискомплексацией гепатоцитов. В цитоплазме гепатоцитов преобладала белковая дистрофия. Отличительной морфологической особенностью явилось наличие в паренхиме печени большого количества двуядерных гепатоцитов с высокой митотической активностью. Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация паренхимы печени не выражена. Морфологические изменения в ткани почек характеризовались наличием зернистой дистрофии канальцевого эпителия, гистологическая структура клубочков почек без изменений. В ткани селезенки фолликулярная структура сохранена, наблюдается гипертрофия лимфоидных фолликулов, в составе которых присутствуют стволовые клетки.

Ключевые слова: мыши опухолевой линии BALC/C, опухолевый процесс, электромагнитное излучение крайне высокой частоты, стволовые клетки.

Актуальность исследования. Актуальность научного исследования обусловлена тем, что число новых случаев выявления рака во всех странах мира возрастает и по данным Всемирной организации здравоохранения составляет более 6 миллионов человек. Несмотря на наличие новых, современных методов диагностики, лечения и профилактики онкологических процессов, является актуальной поиск новых современных направлений в терапии и профилактике злокачественных опухолей [1,2,6]. Представляет научный интерес разработка новых экспериментальных подходов в изучении механизмов регуляции морфогенеза опухолей, включая повышение антибластомной резистентности, основанной на формировании резонансных саногенных эффектов при воздействии электромагнитного излучения на частотах спектра поглощения и излучения атомарного кислорода в сочетании с введением стволовых клеток [1-3,7,8]. На основании результатов экспериментальных исследований возможно осуществление дифференциальной диагностически морфологических критериев, позволяющих оценить положительную динамику новообразований, с последующей экстраполяцией результатов на особенности формирования опухолевых процессов у человека [4,6]. Данный подход к исследованию онкологических процессов дает возможность обоснованно выбирать метод адекватного лечения и профилактики заболеваний [3-5].

Таким образом, является актуальным экспериментальное моделирование и системный подход к изучению механизмов влияния электромагнитного

излучения на частотах спектра поглощения и излучения атомарного кислорода в сочетании с применением стволовых клеток.

Гипотеза данного исследования заключается в том, что спектр атомарного излучения кислорода соответствует первичным свободно-радикальным формам и может вызывать резонансные цитостатические эффекты, усиленные введением стволовых клеток.

Предмет исследования: особенности регуляции патогенеза и морфогенеза опухолей стволовыми клетками под воздействием электромагнитного излучения на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода.

Цель исследования – в эксперименте на животных выявить закономерности патогенеза и регуляции морфогенеза опухолей с целью предотвращения развития опухолевой прогрессии при воздействии на организм электромагнитным излучением на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода.

Научная новизна работы: впервые в эксперименте на животных планируется выявить особенности регуляции морфогенеза опухолей при воздействии электромагнитного на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода.

Задачи:

1. Выполнить исследование контрольных биохимических и морфологических показателей в стандартных условиях вивария у мышей опухолевой линии BALC/C.

2. В экспериментальной группе №1 воздействовать на опухолевую линию мышей *BALB\c* электромагнитным излучением 130 ГГц, без введения стволовых клеток с последующим определением контрольных биохимических и морфологических показателей.

3. В экспериментальной группе №2 воздействовать на опухолевую линию мышей *BALB\c* электромагнитного излучения 130 ГГц, с введением стволовых клеток и последующим определением контрольных биохимических и морфологических показателей.

4. В экспериментальной группе №3 выполнить введение стволовых клеток мышам опухолевой линии *BALB\c* без влияния электромагнитного излучения с последующим определением контрольных биохимических и морфологических показателей.

5. Выявить особенности регуляции стволовыми клетками морффункционального состояния опухолей под воздействием электромагнитного излучения на частотах атомарного спектра поглощения и излучения кислорода.

6. Провести сравнительный анализ и выявить морфологические и функциональные особенности формирования опухолей у мышей линии *BALB\c* в исследуемых группах.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнялись на четырех группах мышей опухолевой линии *BALB\c* обоих полов в возрасте от 6 до 18 месяцев, в количестве 25 экспериментальных особей и 30 контрольных. Выбор указанных животных обусловлен тем, что на мышах данной линии быстро моделируется опухолевый процесс и они не требуют особых условий содержания. В контрольной группе проводилось наблюдение за мышами в возрасте до 1,5 лет обоих полов опухолевой линии *BALB\c*, которые содержались в стандартных условиях вивария. Установлено, что опухолевый процесс формировался в период от 6 месяцев до 1 года, соответственно наблюдение за контрольными и экспериментальными животными с последующим исследованием гистологического материала проводилось на протяжении 1 года.

Первая контрольная группа животных включала в себя пять животных с уже сформировавшимися опухолями и двадцать пять животных были введены в эксперимент без макроскопических признаков опухоли, формирование опухолей у данных животных наблюдалось в течение шести месяцев.

Вторая группа – мыши, подвергшиеся воздействию электромагнитным излучением с частотой 130 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время экспозиции равнялось 6 часам. Введение стволовых клеток мышам во второй группе не осуществлялось.

Третья группа – мыши, подвергшиеся воздействию электромагнитного излучения с частотой 130 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время экспозиции равнялось 6 часам.

Всем мышам в третьей группе было выполнено внутривенное введение 500 000 мезенхимальных стволовых клеток, полученных из подкожного жира.

Четвертая группа – мыши, которым было выполнено внутривенное введение 500 000 мезенхимальных стволовых клеток, полученных из подкожного жира. Облучение ЭМИ КВЧ мышей в четвертой группе не проводилось, указанная группа использована для сравнения результатов, полученных у мышей третьей экспериментальной группы.

Пятая группа – мыши с наличием макроскопически видимой сформировавшейся опухолью, которые подвергались воздействию электромагнитным излучением с частотой 130 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время экспозиции равнялось 6 часам.

По окончании каждой серии экспериментов мышей усыпляли посредством эфирного наркоза. Выполнялось взятие гистологического материала: печень, почки, кишечник, легкие, сердце, головной мозг и опухолевой ткани при наличии онкологического процесса. Гистологические препараты фиксировались в 10% формалине с последующей заливкой в парафиновые блоки по стандартной методике. Окраска микропрепаратов выполнялась гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов, морфологическая оценка осуществлялась на микроскопе *NikonEclipse CE-400* при увеличении ×10, ×40, ×100, ×200, при максимальном увеличении 6×600. Микрофотографии выполнены на световом микроскопе *NikonEclipse CE-400*.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе животных у всех мышей наблюдалось формирование злокачественных опухолей. Макроскопически опухоли представляли собой подкожные узлы, плотной консистенции, бело-серого цвета (рис. 1).



Рис. 1. Контрольная группа: мышь со сформировавшимся опухолевым процессом

Микроскопически опухолевый узел представлен тяжами и островками мелких эпителиальных клеток, напоминающих так называемые «базалоидные», с плоскоклеточными очагами. В очагах плоскоэпителиальные клетки образуют структуры типа раковых «жемчужин» с некрозами и отложениями солей кальция. В зонах некроза сохраняются очертания

клеток (клетки-«тени»).

Данная гистологическая картина соответствует опухоли волосяного матрикса – обызвествляющаяся эпителиома Малерба (трихоматриксома) (рис. 2).

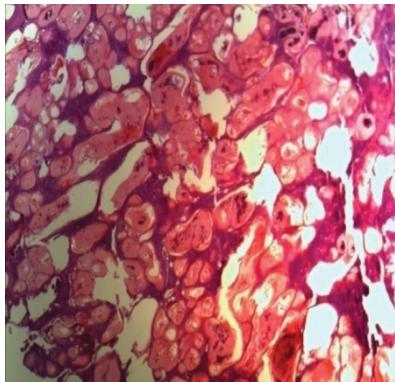


Рис. 2. Контрольная группа, опухоль (трихоматриксома). Гематоксилин и эозин, $\times 20$

Во второй группе экспериментальное исследование проведено на 10 мышах, которых облучали электромагнитным излучением частотой 130 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см², с продолжительностью однократного облучения 30 минут (суммарное время экспозиции 6 часов), без введения стволовых клеток. Во всех десяти случаях, у мышей второй группы формирование опухолевого процесса не выявлено. В связи с чем выполнено гистологическое исследование тканей печени, почек, головного мозга и желудочно-кишечного тракта. При микроскопическом исследовании необратимых морфологических изменений в изучаемых тканях не выявлено. Морфологические изменения в ткани печени характеризовались крупнокапельной жировой и белковой дистрофией гепатоцитов, дискомплексацией печеночных балок и полнокровием синусоидов. Обращает внимание наличие диффузной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации паренхимы печени. В ткани почек выявлена зернистая дистрофия канальцевого эпителия, гистологическая структура клубочков не изменена (рис. 3, 4).

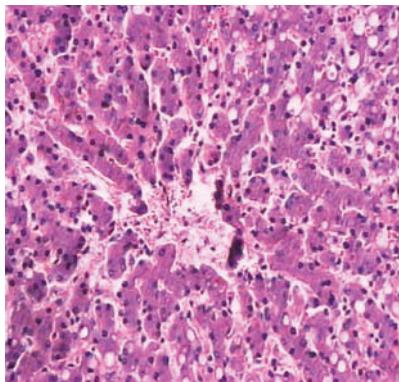


Рис. 3. В ткани печени крупноочаговая жировая и белковая дистрофия гепатоцитов, дискомплексация печеночных балок и полнокровие окраска гематоксилином и эозином $\times 40$

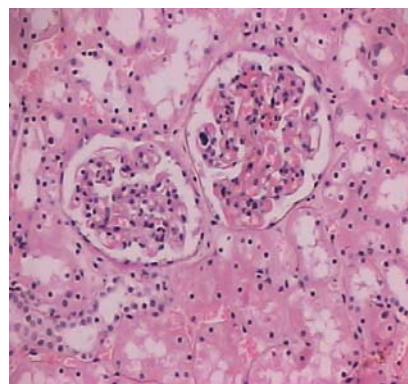


Рис. 4. В ткани почек зернистая дистрофия канальцевого эпителия, клубочки почек без патологических изменений, полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином $\times 40$

В третьей группе животных, подвергшихся воздействию электромагнитным излучением 130 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см², продолжительностью однократного облучения 30 минут (суммарное время экспозиции 6 часов), после внутривенного введения 500 000 мезенхимальных стволовых клеток, полученных из подкожного жира, опухолевый процесс не формировался.

В ткани печени дольковая структура сохранена, синусоиды неравномерно расширены, очаговая дискомплексация гепатоцитов. В цитоплазме гепатоцитов белковая дистрофия, большое количество двуядерных гепатоцитов с высокой митотической активностью. Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация паренхимы печени не выражена

Морфологические изменения в ткани почек характеризовались наличием зернистой дистрофии канальцевого эпителия, гистологическая структура клубочков почек без изменений.

В ткани селезенки фолликулярная структура сохранена, наблюдается гипертрофия лимфоидных фолликулов, в составе которых присутствуют стволовые клетки (рис. 5).

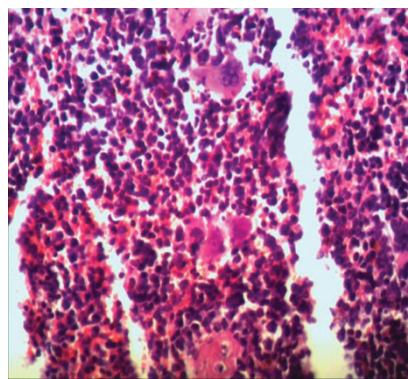


Рис. 5. Морфологическая структура ткани селезенки в третьей экспериментальной группе, гематоксилин и эозин, $\times 40$

В четвертой группе подопытным мышам было выполнено внутривенное введение 500 000 мезен-

химальных стволовых клеток, полученных из подкожного жира. Облучение ЭМИ КВЧ мышей в четвертой группе не проводилось, указанная группа использована для сравнения результатов, полученных у мышей третьей экспериментальной группы.

Морфологические особенности в ткани печени характеризовались сохранением дольковой структуры печени, гипертрофией ядер гепатоцитов с высокой митотической активностью и большим количеством двуядерных гепатоцитов. В паренхиме долек умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация. Наблюдаются единичные стволовые клетки (рис. 6).

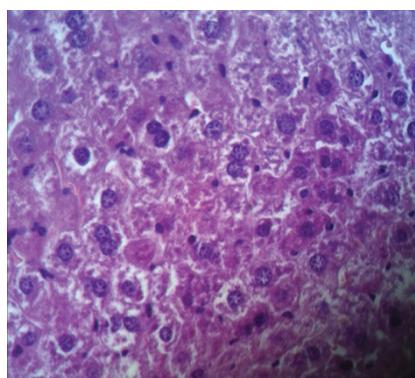


Рис. 6. Морфологическая структура ткани печени в четвертой экспериментальной группе, гематоксилин и эозин, ×40

Морфологические изменения в ткани почек характеризовались наличием зернистой дистрофии канальцевого эпителия и полнокровием клубочков почек.

Структура ткани селезенки не изменена, наблюдается гипертрофия лимфоидных фолликулов, в составе которых присутствуют стволовые клетки (рис. 7).

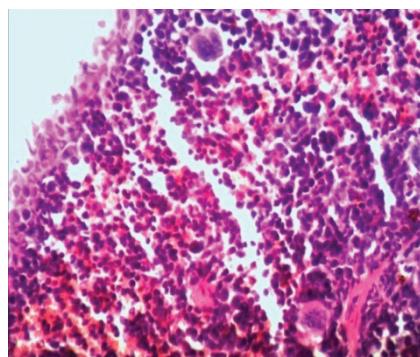


Рис. 7. Морфологическая структура ткани почек в четвертой экспериментальной группе, гематоксилин и эозин, ×40

В пятой группе мышей, которые подвергались воздействию электромагнитным излучением с частотой 130 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см² с продолжительностью однократного облучения 30 минут и суммарным временем экспозиции равным 6 часам выявлена положительная морфологическая динамика в структуре опухоли, которая характеризовалась более высокой степенью дифференцировки опухолевой ткани с преобладанием в структуре опухоли

соединительно-тканых элементов и железистых структур (рис. 8).

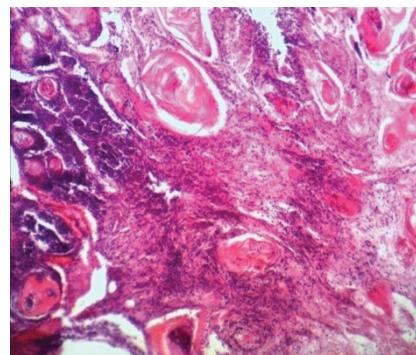


Рис. 8. Особенности морфологической структуры опухолевой ткани в пятой группе, гематоксилин и эозин, ×40

В ткани печени дольковая структура сохранена, наблюдается гипертрофия ядер гепатоцитов с высокой митотической активностью. В паренхиме существует умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация. В ткани почек существует зернистая дистрофия канальцевого эпителия, гистологическая структура клубочков почек без изменений. В ткани селезенки патоморфологических изменений не выявлено, структура сохранена, наблюдается гипертрофия лимфоидных фолликулов.

Заключение. Таким образом, сравнительный анализ морфологических результатов выполненной экспериментальной работы позволил установить, что в экспериментальных группах животных, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ с частотой 130 ГГц, за период наблюдения макроскопических признаков развития опухолевого процесса не наблюдалось. Морфологические изменения в ткани печени, почек и селезенки были неспецифическими и характеризовались сохранением дольковой структуры печени, неравномерным расширением синусоидов и очаговой дискомплексацией гепатоцитов. В цитоплазме гепатоцитов преобладала белковая дистрофия. Отличительной морфологической особенностью явилось наличие в паренхиме печени большого количества двуядерных гепатоцитов с высокой митотической активностью. Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация паренхимы печени не выражена. Морфологические изменения в ткани почек характеризовались наличием зернистой дистрофии канальцевого эпителия, гистологическая структура клубочков почек без изменений. В ткани селезенки фолликулярная структура сохранена, наблюдается гипертрофия лимфоидных фолликулов, в составе которых присутствуют стволовые клетки.

Сравнение морфологических изменений между экспериментальными группами животных, подвергшихся воздействию электромагнитного излучения с введением стволовых клеток и экспериментальной группой мышей, которым было выполнено только внутривенное введение стволовых клеток без облуче-

ния ЭМИ КВЧ – позволило выявить определенные особенности морфологических изменений. Развитие опухолевого процесса в указанных экспериментальных группах не наблюдалось. Отличительной морфологической особенностью в ткани печени являлась менее выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация паренхимы печеночных долек и незначительная белковая дистрофия гепатоцитов. Патоморфологических изменений в ткани почек не выявлено. В ткани селезенки фолликулярная структура не изменена, присутствуют стволовые клетки.

В пятой группе экспериментальных животных

отличительной морфологической особенностью являлась положительная динамика в развитии опухоли. По сравнению с морфологической структурой опухолей в контрольной группе животных наблюдалась более высокая степень дифференцировки опухолевой ткани с преобладанием в структуре опухоли соединительно-тканых элементов и железистых структур.

Таким образом, выявленная динамика в развитии опухолевого процесса свидетельствует о формировании механизмов антиblastomной резистентности под воздействием ЭМИ КВЧ в сочетании с применением стволовых клеток.

PECULIARITIES OF FORMING ANTIBLASTOMIC RESISTANCE IN THE MICE OF THE TUMOR LINE BALK/C WITH COMBINED IMPACT OF STEM CELLS AND ELECTROMAGNETIC RADIATION EXTREME HIGH FREQUENCY

T.I. SUBBOTINA, D.V. IVANOV, B.B. BANTYSH, A.YU. KRYLOV

Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The features of regulatory effects on the pathogenesis and morphogenesis of tumors using stem cells and the combined effects of electromagnetic radiation at frequencies of the atomic absorption spectrum and oxygen emission have been investigated. In an experiment on animals, patterns of pathogenesis and regulation of tumor morphogenesis were revealed with the aim of preventing the development of tumor progression with a combined effect on the body by electromagnetic radiation at frequencies of the atomic absorption spectrum and oxygen emission. In an experiment on animals, features of the regulation of tumor morphogenesis when exposed to electromagnetic radiation at frequencies of the atomic absorption spectrum and oxygen emission were revealed. A comparative analysis of the morphological results of the experimental work was carried out, which made it possible to establish that in experimental groups of animals exposed to EHF electromagnetic radiation with a frequency of 130 GHz, no macroscopic signs of tumor development were observed during the observation period. Morphological changes in the liver tissue of the kidneys and spleen were non-specific and were characterized by the preservation of the lobular structure of the liver, the uneven expansion of sinusoids, and focal discomplexing of hepatocytes. In the cytoplasm of hepatocytes, protein dystrophy prevailed. A distinctive morphological feature was the presence in the liver parenchyma of a large number of binuclear hepatocytes with high mitotic activity. Lymphocytic macrophage infiltration of the liver parenchyma is not expressed. Morphological changes in the kidney tissue were characterized by the presence of granular dystrophy of the tubular epithelium, the histological structure of the glomeruli of the kidneys without changes. In the tissue of the spleen, the follicular structure is preserved, hypertrophy of the lymphoid follicles, which include stem cells, is observed.

Key words: mice of the tumor line BALK/C, tumor process, extremely high frequency electromagnetic radiation, stem cells.

Литература / References

- Бантыш Б.Б., Крылов А.Ю., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Яшин А.А. Особенности влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на формирование опухолевого процесса у мышей линии BALB/c // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т.165, № 5. с. 640–643 / Bantysh BB, Krylov AYU, Subbotina TI, Hadarcev AA, Ivanov DV, YAshin AA. Osobennosti vliyanija elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona na formirovanie opuholevogo processa u myshej linii BALB/c [Features of the influence of electromagnetic radiation of the millimeter range on the formation of tumor process in BALB/c mice]. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(5):640-3. Russian.

- Бантыш Б.Б., Иванов Д.В., Крылов А.Ю., Субботина Т.И., Яшин А.А. Особенности воздействия электромагнитного излучения и стволовых клеток на пролиферацию и дифференцировку клеток красного костного мозга. В сборнике: Медико-биологические технологии в клинике Тула, 2018. С. 31–37 / Bantysh BB, Ivanov DV, Krylov AYU, Subbotina TI, YAshin AA. Osobennosti vozdejstviya elektromagnitnogo izlucheniya i stvolovyh kletok na proliferaciyu i differencirovku kletok krasnogo kostnogo mozga. V sbornike: Mediko-biologicheskie tekhnologii v klinike Tula [Features of the impact of electromagnetic radiation and stem cells on the prolife-

ration and differentiation of red bone marrow cells. In the book: biomedical technology in the clinic Tula]; 2018. Russian.

- Иванов Д.В., Субботина Т.И., Яшин А.А. Электромагнитные поля и излучения в восстановительной медицине (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-12.pdf> (дата обращения 25.10.2018) / Ivanov DV, Subbotina TI, YAshin AA. EHlektromagnitnye polya i izlucheniya v vosstanovitel'noj medicine (obzor literature) [Electromagnetic fields and radiations in restorative medicine (literature review)]. Vestnik novyh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Oct 25];5[about 8 p.]. Russian.

Available from:
<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-12.pdf>.

- Иванов Д.В., Алиева Д.О. Клеточные технологии с позиции системного анализа и синтеза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf> (дата обращения 19.10.2016). DOI: 10.12737/22332 / Ivanov DV, Alieva DO. Kletochnye tekhnologii s pozitsii sistemnogo analiza i sinteza (obzor literature) [Cell technologies from the point of system analysis and synthesis (literature report)].

Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Oct 19];4[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf>. DOI: 10.12737/22332.

5. Карнаухов А.В., Пономарев В.О. Диссипативный резонанс – новый класс физических явлений. Некоторый подходы к аналитическому описанию // Биомедицинские технологии и электроника. 2001. № 8. С. 23–31 / Karnaugh AV, Ponomarev VO. Dissipativnyj rezonans – novyj klass fizicheskikh yavlenij. Nekotoryj podhody k analiticheskemu opisaniyu [Dissipative resonance is a new class of physical phenomena. Some approaches to analytical description]. Biomedicinskie tekhnologii i elektronika. 2001;8:23–31. Russian.

6. Перельмутер В.М., Ча В.А., Чуприкова Е.М. Медико-биологические аспекты взаимодействия электромагнитных волн с организмом. Учебное пособие. Издательство политехнического университета, 2009. 128 с. / Perel'muter VM, Cha VA, Chuprikova EM. Mediko-biologicheskie aspekty vzaimodejstviya ehlektromagnitnyh voln s organizmom. Uchebnoe posobie [Medical and biological aspects of electromagnetic waves interaction with the body. Textbook.]. Izdatel'stvo politekhnicheskogo universiteta; 2009. Russian.

7. Субботина Т.И., Савин Е.И., Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Модулирующее воздействие электромагнитного излучения на активность стволовых клеток. Взаимодействие сверхвысокочастотного и оптического излучения с полупроводниковым микро- и наноструктурами, мате-

риалами и биообъектами. Саратов: Изд. «Саратовский источник», 2014. 4 с. / Subbotina TI, Savin EI, Ivanov DV, Hadarcev AA. Moduliruyushchee vozdejstvie ehlektromagnitnogo izlucheniya na aktivnost' stvolovyh kletok. Vzaimodejstvie svrhhysokochastotnogo i opticheskogo izlucheniya s poluprovodnikovym mikro- i nanostrukturami, materialami i bioob'ektami [Modulating effect of electromagnetic radiation on the activity of stem cells. Interaction of microwave and optical radiation with semiconductor micro-and nanostructures, materials and biological objects]. Saratov: Izd. «Saratovskij istochnik»; 2014. Russian.

Субботина Т.И., Яшин А.А. Резонансные эффекты во взаимодействии электромагнитных полей с биосистемами. Ч. II. Экспериментальные исследования электромагнитных биорезонансов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-1.pdf> (дата обращения 02.07.2018) // Subbotina TI, Yashin AA. Rezonansnye effekty vo vzaimodejstvii ehlektromagnitnyh polej s biosistemami. CH. II. EHksperimental'nye issledovaniya ehlektromagnitnyh biorezonansov [Resonance effects in the interaction of electromagnetic fields with biosystems Part II. Experimental studies of electromagnetic bioresonances]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jul 02];4[about 20 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-1.pdf>.

Библиографическая ссылка:

Субботина Т.И., Иванов Д.В., Бантыш Б.Б., Крылов А.Ю. Особенности формирования антиblastomной резистентности у мышей опухолевой линии BALB/C при сочетанном воздействии стволовых клеток и электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 89–94. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16331.

Bibliographic reference:

Subbotina TI, Ivanov DV, Bantysh BB, Krylov AYu. Osobennosti formirovaniya antiblastomnoy rezistentnosti u myshey opukholevoy linii BALB/C pri sochetannom vozdeystvii stvolovyh kletok i elektromagnitnogo izlucheniya krayne vysokoy chastoty [Peculiarities of forming antiblastic resistance in the mice of the tumor line balk/c with combined impact of stem cells and electromagnetic radiation extreme high frequency]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:89-94. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16331. Russian.

**КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ПОСЛЕ
ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**
(литературный обзор)

А.А. ХАДАРЦЕВ

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

Аннотация. Обзор посвящен результатам изучения клеточных механизмов воспаления и возможностям их коррекции воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения в средневысокочастотном диапазоне с частотой 1 ГГц. Изучена роль супрессора цитокиновой сигнализации *SOCS7* в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции *nf-kb* в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов. Приведены результаты определения содержания и уровня фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции, а также концентрацию протеина *SOCS7*, а также концентрации ФНО α , ИФН α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12. Изучена активность *STAT3/5* и *MAPK/SAPK*-зависимых механизмов продукции цитокинов. Выявлено, что возрастание содержания в клетке *SOCS4* сопровождается статистически значимым повышением активности каспазы-3, увеличением содержания фосфатазы *PP2CA*, снижением уровня *HIPK2*. Показано, что эпигенетические механизмы вместе с системой регуляции продукции цитокинов и чувствительности к ним клеток – являются потенциальными терапевтическими мишениями при иммунодефицитных состояниях. Определена информативность маркеров острофазового ответа при оценке тяжести течения внебольничной пневмонии. Оценена связь уровня фосфорилирования *STAT* факторов и экспрессии *TLR* и *NOD* рецепторов, характеризующая течение субклинического воспаления. Наиболее тесные связи выявлены между *TLR4* и *STAT5A*, а также *STAT6* и *NLRP10*. Установлена возможность коррекции внутриклеточных факторов воспаления воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения в средневысокочастотном диапазоне.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, электромагнитное излучение средневысокочастотного диапазона, цитокины, мононуклеарные клетки, каспаза-3, протеин *SOCS7*, *MAPK/SAPK* и *JAK/STAT*-зависимые механизмы, *TLR4*, *STAT5A*, G-белки.

Проблема внебольничной пневмонии в современной медицине, как и ранее, является чрезвычайно актуальной не только при ее диагностике и лечении в остром периоде, но и во время реконвалесценции, когда активная антибактериальная терапия сменяется различными немедикаментозными реабилитационно-восстановительными методами [16,31,32,42,45].

Последние годы в России и за рубежом активно изучаются клеточные механизмы воспаления, идет поиск способов медикаментозной и не медикаментозной их коррекции.

Изучена роль супрессора цитокиновой сигнализации *SOCS7* в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции *nf-kb* в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии (ВП). В исследовании установлена взаимосвязь содержания в мононуклеарных клетках периферической крови (МНК) фосфорилированной формы ингибитора ядерного фактора транскрипции (*NF-кB*) и супрессора цитокиновой сигнализации 7 (*SOCS7*) и продукции МНК цитокинов (ФНО α , ИФН α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12), определяющих состояние врожденного и адаптивного иммунного ответа. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в МНК определяли содержание и уровень фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции *NF-кB* (*IкBa*), а также концентрацию протеина *SOCS7*. Кроме того, в клеточных супернатантах определяли концентрацию ФНО α , ИФН α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 [12,33,43].

Взаимосвязи между исследованными факторами оценивали методом линейного регрессионного анализа. Результаты проведенного исследования

свидетельствует о том, что постклиническое течение ВП сопровождается снижением уровня ФНО α и ИЛ-4 и повышением продукции ИНФ α . В стадию реконвалесценции выявлено снижение фосфорилирования *IкBa* и повышение концентрации *SOCS7* в МНК. При анализе выявлено существенное влияние на уровень фосфорилирования *IкBa* концентрации в клетке *SOCS7*. Такое отрицательное влияние *SOCS7* на активность *IкBa* может быть опосредовано угнетением под его влиянием активности *STAT3/5* и *MAPK/SAPK*-зависимых механизмов продукции цитокинов, что позволяет рассматривать этот фактор в качестве терапевтической мишени для уменьшения иммuno-супрессии у реконвалесцентов ВП [7].

Несмотря на значимость *JAK/STAT/SOCS*-сигнального пути в динамике клеточной реактивности в ответ на различные сигналы внешней среды, роль и взаимосвязи супрессоров цитокиновой сигнализации, в частности, протеина *SOCS4*, с регуляторными и эффекторными молекулами, контролирующими пролиферацию и клеточную смерть, – эти процессы были недостаточно исследованы. В работе [28] изучены взаимосвязи содержания в МНК периферической крови супрессора цитокиновой сигнализации *SOCS4*, а также регуляторов пролиферации и клеточной гибели. С этой целью в ядерно-цитоплазматических лизатах МНК периферической крови методом ИФА оценивали активность каспазы-3, концентрацию *SOCS4*, *ATG12*, *PP2CA*, *HIPK2*, уровень фосфорилированной по серину в положении 46 формы белка *p53*, фосфорилированной по треонину/серину в положении 181/182 протеинкиназы *p38*, фосфорилированной по серину в положении 32 формы протеинкиназы *ERK*. Установлено, что

возрастание содержания в клетке *SOCS4* сопровождается статистически значимым повышением активности каспазы-3, увеличением содержания фосфатазы *PP2CA*, снижением уровня *NIPK2*. Указанные изменения проявлялись дефосфорилированием протеинкиназ *p38*, *ERK* и протеина *p53*. Эти результаты доказывают, что супрессор цитокиновой сигнализации *SOCS4* вовлечен в регуляцию физиологических процессов, опосредуемых *MAPK/SAPK*-сигнальным путем, в частности, воспаления, пролиферации и клеточной гибели (апоптоза и макроавтофагии).

Молекулярные механизмы играют управляющую роль в формировании механизмов адаптации на внутриклеточном уровне, настраивая адаптивные реакции организма на реализацию стратегии пластиности и гибкости по отношению к внешним факторам. Активность транскрипции контролируется эпигенетическими механизмами – метилированием ДНК, различными модификациями гистонов, в том числе ацетилированием лизинов гистонов *H3* и *H4*. Эти механизмы модификации молекулярной структуры активно влияют на экспрессию генов, определяют разнообразие фенотипических проявлений, обеспечивают дифференцировку стволовых клеток. Эпигенетические механизмы также влияют на регуляцию дифференцировки иммунокомpetентных клеток при формировании адаптивного иммунного ответа. активацию генов интерлейкинов, определяющих продукцию соответствующих молекул (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН γ и др.) при этом, а также молекул, модулирующих активность сигнальных путей цитокинов (таких как фосфатазы *PP2CA* и *PTP1B*) – способствует формированию одной из популяций *T*-лимфоцитов, что позволяет говорить о важности вышеуказанных молекулярных процессов в поддержании адекватного иммунного ответа. Это позволяет считать эпигенетические механизмы вместе с системой регуляции продукции цитокинов и чувствительности к ним клеток – потенциальными терапевтическими мишениями при иммунодефицитных состояниях [1,3,14,26,35,36,38,40,44].

Определена связь тиолового статуса и компонентов сигнальных путей, осуществляющих регуляцию воспаления при реконвалесценции пациентов с ВП. Установлена информативность маркеров острофазового ответа при оценке тяжести течения ВП в динамике [6,8,22].

Проведен факторный анализ экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK* и *JAK/STAT* сигнальных путей при ВП. В исследованиях изучены взаимосвязи экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и содержания в МНК отдельных компонентов *JAK/STAT*-сигнального пути – сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (*STAT*-факторов 1,3,4,5A,5B,6) в постклинический период острого инфекционно-воспалительного процесса. При каноническом анализе оценена взаимосвязь уровня фосфорилирования *STAT* факторов и экспрессии *TLR*

и *NOD* рецепторов характеризующая течение субклинического воспаления. При этом наиболее тесные связи выявлены между *TLR4* и *STAT5A*, а также *STAT6* и *NLRP10* [5,27].

Однако, взаимосвязи эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов с механизмами, определяющими функциональную активность иммунокомпетентных клеток, исследованы недостаточно полно. Изучались возможности коррекции нарушенных функций при помощи различных видов излучений. Запатентован способ терапевтического воздействия на биологические объекты ЭМИ-излучением и устройство для его осуществления [9].

У больных с ВП и у практически здоровых лиц в МНК методом ИФА исследовано содержание компонентов сигнальной системы *G*-белков, а также влияние на их содержание низкоинтенсивного электромагнитного излучения (ЭМИ) частотой 1 ГГц [15,21]. Результаты проведенного анализа показали, что постклиническая фаза внебольничной пневмонии протекает на фоне повышенного уровня в МНК субъединицы $\alpha 1$ *G*-белка и $\gamma 12$. При этом уровень белков *RGS1* и *RGS2* у больных с пневмонией был ниже показателей практически здоровых лиц. Анализ последствий однократного кратковременного воздействия на клетки цельной крови микроволн частотой 1 ГГц выявил повышение в МНК уже спустя 3 часа после воздействия содержания субъединиц *G*-белков и $\gamma 12$, протекавшее на фоне снижения уровня протеинов *RGS1* и *RGS2*. Указанные обстоятельства свидетельствуют об активирующем влиянии электромагнитных излучений нетепловой мощности на метаболические процессы в клетках, за счет изменения активности системы вторичных посредников, ассоциированных с *G*-белками.

Изучена внутриклеточная концентрация факторов противовирусной защиты клеток цельной крови реконвалесцентов ВП и здоровых лиц под влиянием низкоинтенсивного средневысокочастотного (СВЧ) облучения цельной крови *in vitro* частотой 1 ГГц. В лизатах мононуклеаров цельной крови, методом ИФА определяли концентрацию митохондриального противовирусного сигнального белка *MAVS*, *RIG-I*-подобного рецептора 3-го типа, хеликазы *MDA5*, *RIG-I*-подобного рецептора – хеликазы *IFIH1*, трансмембранных протеина 173 (*Tmem173*), интерферон-регулируемых факторов (*IRF*) 3, 7 и 8, субъединиц *p50* и *p65* ядерного фактора транскрипции *NF-kB*, фосфорилированной по серину в положении 32 формы ингибитора ядерного фактора транскрипции (*IKB-α*), а так же общей его концентрации. Кроме этого, в клеточном супернатанте оценивали спонтанную продукцию клетками цельной крови ИФН- $α$, - $β$. Установлена способность однократного 20-минутного СВЧ воздействия повышать в фазу реконвалесценции ВП уровень важнейших регуляторных белков, в первую очередь *MDA5*. Облучение стимулирует также повышение внутриклеточного уровня *MAVS* и *Tmem173*. Установлена способность облучения усиливать фосфорилиро-

вание ингибитора ядерного фактора *NF- κ B* и повышение внутриклеточного уровня его компонентов – *p50* и *p65*. Показана способность СВЧ-воздействия оказывать стимулирующее действие на продукцию клетками крови противовирусного интерферона- β . У практически здоровых лиц облучение способствует в большей степени повышению внутриклеточного содержания *MAVS*, с меньшим эффектом *MDA-5*, *Tmem173*. При этом однократное СВЧ-облучение способствует повышению продукции как ИФН- α , так и - β , стимулируя в большей степени продукцию последнего. Важной особенностью биологических эффектов облучения является его иммуномодулирующее действие на внутриклеточное содержание исследованных медиаторов [13,23].

Исследована продукция цитокинов, факторов роста, их рецепторов в растворимой форме при ВП и СВЧ излучении. Исследовалась концентрация цитокинов, растворимых форм их рецепторов, факторов роста в межклеточной жидкости в стадию разрешения внебольничной пневмонии при облучении клеток цельной крови ЭМИ-излучением частотой 1 ГГц. В супернатантах клеток цельной крови на 14-20 сутки ВП методом ИФА определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-11, ИЛ-12 (*p40* и *p70*), ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17А, ИЛ-18, ИЛ-19, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-24, ИЛ-28А, факторов роста – *G-CSF*, *TGF- β* , *FGF- β* , *VEGF-A*, *VEGF-C*, а также растворимых форм рецепторов цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4, *VEGF-A*, растворимой формы гликопротеина *gp130*. Таким образом, анализ выявил у реконвалесцентов повышенный уровень в межклеточной среде ИЛ-2, -13, -18, -19, -21, -23, -24, *FGF- β* , а также растворимой формы рецептора I-типа к *VEGF-A* и ИЛ-4. В ходе исследования выявлено активирующее действие СВЧ-терапии на продукцию клетками цельной крови факторов роста (*VEGF-A*, *VEGF-C*, *TGF- β*) и цитокинов (ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-15, ИЛ-12, ИЛ-28А). Спустя 3 часа после воздействия отмечено угнетение продукции ИЛ-2, ИЛ-19 и ИЛ-13. Показано, что эффекты облучения, выявленные спустя 3 часа после воздействия, регистрируются в течение суток после однократного облучения [20].

В МНК крови у больных внебольничной пневмонией ($n=30$) и здоровых лиц ($n=15$) возрасте 18-30 лет изучалась концентрация некоторых молекулярных маркеров, а также влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения частотой 1 ГГц плотностью потока мощности 100 пВт/см² на их продукцию. Установлено, что однократное облучение приводит к повышению внутриклеточного содержания *NF κ B* на 12,5% ($p=0,001$), *I κ B* на 21,1% ($p=0,00072$), фосфоформы *JNK 1/2* на 18,2% ($p=0,052$), белка *p21* на 56,2% ($p=0,031$), *IL-2* на 8,5% ($p=0,08$), *IL-4* на 17,6% ($p=0,031$), увеличению антиоксидантного потенциала клеточного супернатанта на 65,2% ($p<0,001$). Сделан вывод, что СВЧ-излучение частотой 1 ГГц модулирует активность внутриклеточных процессов в мононуклеарах цельной крови больных пневмонией [17,29,30].

В МНК у реконвалесцентов после внебольничной пневмонии определялось содержание факторов транскрипции и фосфорилированных форм терминальных компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути [21].

Установлены особенности спонтанной и митоген-стимулированной активности сигнального пути в МНК у здоровых лиц и при ВП на фоне ЭМИ с частотой 1 ГГц. Исследована спонтанная и митоген-стимулируемая продукция липополисахаридсвязывающего протеина, лактоферрина, липокалина-2, кателицидина, бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость мембран, интерферона-альфа, ингибитора секреторной эластазы нейтрофилов, брадикинина, матриксной металлопротеиназы-1 и концентрации антиоксидантов на фоне облучения цельной крови низкоинтенсивным электромагнитным излучением частотой 1 ГГц. Полученные результаты исследования показали, что однократное облучение клеток крови низкоинтенсивным СВЧ-излучением частотой 1 ГГц через 24 часа после воздействия повышает как спонтанную, так и митоген-стимулируемую продукцию эндогенных антимикробных факторов и брадикинина, улучшая антиоксидантный статус облученных культур. При этом антиоксидантное влияние микроволн сохраняется при воздействии на клетки крови митогенов, вызывающих изменения, наблюдающиеся при развитии сепсиса. Повышение концентрации антиоксидантов в облученных культурах после митогенной стимуляции, может быть одним из механизмов противовоспалительного эффекта ЭМИ [19,24,25].

Изучалась связь активности каспазы-3, регуляторов апоптоза и аутофагии у практически здоровых лиц при воздействии низкоинтенсивного ЭМИ частотой 1 ГГц. Определена взаимосвязь активности каспазы-3 и молекулярных регуляторов дифференцировки и запрограммированной гибели и аутофагии МНК при воздействии на них низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. Методом ИФА в МНК исследована активность каспазы-3, содержание протеинов *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, и *ATG12*. Влияние регуляторных протеинов на активность каспазы-3 оценено методом линейного регрессионного анализа. Установлено, что активность каспазы-3 находится в прямой зависимости от уровня в МНК протеина *ASK1* и *MDM2* и обратной зависимости от уровня белка *DAXX*. Выявлено значимое влияние на активность каспазы-3 протеинов *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *ATG12* и антиоксидантов. Оказалось, что наиболее сильное положительное влияние на активность каспазы-3 оказывает протеин *MDM2*, тогда как отрицательное – *RASSF5*. Результаты проведенного исследования показали, что протеинкиназа *HIPK2* не оказывает статистически значимого влияния на активность каспазы-3. Низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц ассоциировано со снижением активности каспазы-3, на фоне повышения в МНК уровня *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, и *ATG12*, из которых уровень *ATG12* повышался наибо-

лее существенно, тогда как содержание *MDM2* и *ASK1* изменялось в наименьшей степени. Это позволяет предположить ограничение процессов апоптоза, стимуляцию выживания МНК, а также ускоренное обновление клеточных структур, за счет повышения в клетках протеина *ATG12*. Результаты свидетельствуют о возможной антионкогенной активности микроволн частотой 1 ГГц, объясняя ранее выявленные эффекты торможения роста и регресса злокачественных новообразований под влиянием ЭМИ [2,37,39,41].

Изучено влияние ДНК метилтрансферазы 3α и гистондеацетилазы на содержание в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц фосфатаз *PTP1B* и *PP2CA*, а также продукцию цитокинов. Активность транскрипции контролируется эпигенетическими механизмами через метилирование ДНК и различные модификации гистонов, в том числе ацетилированием лизинов гистонов *H3* и *H4*. Эти механизмы модификации молекулярной структуры существенно влияют на экспрессию генов, вариабельность фенотипических проявлений, регулируют дифференцировку стволовых клеток, а также регулируют дифференцировку иммунокомпетентных клеток в процессе формирования адаптивного иммунного ответа. Активация генов интерлейкинов влияет на продукцию молекул ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФНγ и др., а также молекул, регулирующих активность сигнальных путей этих цитокинов (fosfатазы *PP2CA* и *PTP 1B*) способствует формированию одной из популяций Т-лимфоцитов, что позволяет говорить о важности упомянутых молекулярных процессов в поддержании адекватного иммунного ответа. Можно считать эпигенетические механизмы, систему регуляции продукции цитокинов и чувствительности к ним клеток – потенциальными терапевтическими мишенями при иммунодефицитных состояниях. В тоже время связь эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов с функциональной активностью иммунокомпетентных клеток изучена недостаточно полно [10,11,33].

В работе [18] методом ИФА определялось содержание в МНК *DNMT3A*, *HD*, *PP2CA*, *PTP1B*, а также концентрация ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А, *TGFβ1*, ИФНγ. Выявлено стимулирующее влияние *DNMT3A* на продукцию клетками крови ИЛ-4, ИЛ-17А и ИФНγ на фоне снижения продукции ИЛ-10 и *TGFβ1*. В свою очередь, повышение содержания в клетке *HD* ассоциируется со статистически значимым повышением уровня *TGFβ1* и снижением продукции ИЛ-17А. Си-

нергетические эффекты совместного воздействия на цитокиновую продукцию *DNMT3A* и *HD* обеспечивают статистически достоверное повышение концентрации ИЛ-4, *TGFβ1* и ИФНγ, при снижении уровня ИЛ-17А и ИЛ-10 на фоне повышения в клетке исследованных регуляторов. Установлено стимулирующее влияние *DNMT3A* на *PPM1B* на содержания в МНК фосфатаз, и противоположное влияние *HD* на содержание в клетке *PP2CA*. Такое действие обеспечивает статистически значимое повышение уровня в МНК фосфатазы *PPM1B* и снижение *PP2CA*.

В различных исследованиях изучался уровень факторов reparации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов в мононуклеарах периферической крови при воздействии низкоинтенсивного микроволнового ЭМИ-облучения цельной крови [10,11,34].

В исследовании [4] также были изучены эти факторы. Исследовано содержание в МНК отдельных компонентов, принимающих участие в эпигенетической регуляции, а также reparации ДНК. В работе исследовано содержание в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии протеина *RAD50*, *DNMT3A*, деацетилазы гистонов, *GADD45A*, ацетилазы гистонов, а также особенности влияния на их уровень ЭМИ частотой 1 ГГц. У пациентов с ВП в стадию реконвалесценции инфекционно-воспалительного процесса, а также у здоровых лиц, установлена чувствительность уровня исследованных факторов к воздействию низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. Выявлена потенциальная способность микроволн модулировать разнообразные процессы в клетках через эпигенетическую модификацию ДНК и гистонов, а также способствовать reparации повреждений ДНК, стимулируя повышение в клетке белка *RAD50* и *GADD45A*.

В анализируемых работах показана значимость клеточных факторов воспаления, представлены результаты исследования внутриклеточных механизмов динамики этих факторов. Установленные эффекты коррекции содержания внутриклеточных факторов воспаления воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения в средневысокочастотном диапазоне предопределяет расширенное внедрение этого немедикаментозного способа в терапию различных форм воспаления. Необходимо дальнейшее изучение эффектов разночастотного излучения с различной мощностью.

CELLULAR MECHANISMS OF RECOVERY IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AFTER EFFECTS OF LOW INTENSITY MICROWAVE RADIATION (literature review)

А. А. KHADARCEV

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

Abstract. The review is devoted to the results of the study of cellular mechanisms of inflammation and the possibility of their correction by low-intensity electromagnetic radiation in the medium-frequency range with a frequency of 1 GHz. The role of the cyto-

kine signaling suppressor SOCS7 in the regulation of phosphorylation of the nuclear transcription factor NF-kB inhibitor in mononuclear leukocytes and cytokine production was studied. The author gives the results of determining the content and level of phosphorylation of the nuclear transcription factor inhibitor, as well as the concentration of SOCS7 protein, as well as the concentrations of TNF, IFN, IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12. The activity of STAT3/5 and MARK/SAPK-dependent mechanisms of cytokine production was studied. It was found that the increase in the content of SOCS4 in the cell is accompanied by a statistically significant increase in the activity of caspase-3, an increase in the content of phosphatase PP2SA, a decrease in the level of HIPK2. It is shown that epigenetic mechanisms together with the system of cytokine production regulation and cell sensitivity to them are potential therapeutic targets in immunodeficiency States. The informativeness of markers of acute phase response in assessing the severity of community-acquired pneumonia was determined. The relationship between the level of phosphorylation of STAT factors and the expression of TLR and NOD receptors characterizing the course of subclinical inflammation was evaluated. The closest links between TLR4 and STAT5A, as well as STAT6 and NLRP10 were identified. It was found the possibility of correction of intracellular factors of inflammation by exposure to low-intensity electromagnetic radiation in the medium-frequency range.

Key words: community-acquired pneumonia, electromagnetic radiation of medium-frequency range, qi-toxins, mononuclear cells, caspase-3, SOCS7 protein, MARK/SAPK and JAK/STAT-dependent mechanisms, TLR4, STAT5A, G-proteins.

Литература / References

- Бондарь С.С., Гук О.В., Терехов И.В., Никифоров В.С. Взаимосвязь содержания регуляторов пролиферации и апоптоза с активностью протеинкиназы p38 в мононуклеарных клетках периферической крови у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Терапия. 2018. № 6. С. 103–110 / Bondar' SS, Guk OV, Terekhov IV, Nikiforov VS. Vzaimosvyaz' soderzhaniya regulyatorov proliferacii i apotoza s aktivnost'yu proteinkinazy p38 v mono-nuklearnykh kletkakh perifericheskoy krovi u rekonalves-centov vnebol'nichnoj pnevmonii [The relationship between the content of proliferation and apoptosis regulators and the activity of protein kinase P38 in peripheral blood mononuclear cells in convalescents community-acquired pneumonia]. Terapiya. 2018;6:103–10. Russian.
- Бондарь С.С., Терехов И.В. Взаимосвязь активности каспазы-3, регуляторов апоптоза и автотфагии у практически здоровых молодых лиц под влиянием низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-5.pdf> (дата обращения 05.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16105 / Bondar' SS, Terekhov IV. Vzaimosvyaz' aktivnosti kaspazy-3, regulyatorov apotoza i autofagii u prakticheskikh zdorovyyh molodyh lic pod vliyaniem nizkointensivnogo izlucheniya chastyotoj 1 GGc [Interrelation of caspase-3 activity, apoptosis regulators and autophagy in practically healthy young peoples under the influence of low-intensive radiation of frequency 1 GHZ]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. Elektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jul 05];4[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16105.
- Бондарь С.С., Терехов И.В. Продукция цитокинов и активность фагоцитирующих клеток цельной крови в условиях субклинического воспаления и их коррекция в эксперименте // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 4–5 (46). С. 52–57 / Bondar' SS, Terekhov IV. Produkciya citokinov i aktivnost' fagocitiruyushchikh kletok cel'noj krovi v usloviyakh subklinicheskogo vospaleniya i ikh korrekcija v ehksperimente [Cytokine production and activity of whole blood phagocytic cells in sub-clinical inflammation and their correction in experiment]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2016;4(46):52–7. Russian.
- Бондарь С.С., Терехов И.В. Уровень факторов reparacji и эпигенетической модификации ДНК и гистонов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови на фоне низкоинтенсивного микроволнового облучения цель-
- ной крови // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-6.pdf> (дата обращения 06.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16106 / Bondar' SS, Terekhov IV. Uroven' faktorov reparatsii i epigeneticheskoy modifikatsii DNK i gistonov v mononuklearnykh leykotsitakh perifericheskoy krovi na fone nizkointensivnogo mikrovolnovogo oblucheniya tsel'noy krovi [The level of repair factors and epigenetic modification of DNA and histones in peripheral blood mononuclear leukocytes against the background of low-intensity microwave irradiation of whole blood]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jul 6];4[about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16106.
- Бондарь С.С., Терехов И.В. Факторный анализ показателей активности jak/stat-сигнального пути и экспрессии паттерн-распознающих рецепторов в постклиническую fazu ostrogo infekcionno-vospalitel'nogo processa nizhnikh otdelov respiratornogo trakta // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4–6. С. 1094–1098 / Bondar' SS, Terekhov IV. Faktornyy analiz pokazateley aktivnosti jak/stat-signal'nogo puti i ekspressii pattern-raspoznyashchikh retseptorov v post-klinicheskuyu fazu ostrogo infekzionno-vospalitel'nogo protsessesa nizhnikh otdelov respiratornogo trakta [Factor analysis of indicators of activity of the jak/stat-signaling pathway and the expression of pattern-recognizing receptors in the post-clinical phase of acute infectious inflammatory process of the lower respiratory tract]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii. 2016;4-6:1094–8. Russian.
- Бондарь С.С., Терехов И.В., Логаткина А.В. Функциональное состояние клеток цельной крови у пациентов с ИБС. В книге: Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины Материалы VI Международной научно-практической конференции, 2015. С. 141–142 / Bondar' SS, Terekhov IV, Logatkina AV. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi u patsientov s IBS. V kni-ge: Aktual'nye problemy biologii, nanotekhnologiy i meditsiny Materialy VI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [The functional state of whole blood cells in patients with coronary artery disease. In the book: Actual problems of biology, nanotechnology and medicine Materials of the VI International scientific-practical conference]; 2015. Russian.
- Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В. Роль супрессора цитокиновой сигнализации socs7 в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-KB в мононук-

леарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Медицинский совет. 2018. № 15. С. 138–140 / Bondar' SS, Terekhov IV, Nikiforov VS, Parfenyuk VK, Bondar' NV. Rol' suppressora tsitokinovoy signalizatsii socs7 v regulatsii fosforilirovaniya inhibitora yadernogo faktora transkriptsii NF-KB v mononuklearnykh leykotsitakh i produktsii tsitokinov u rekonevalescentov vnebol'nichnoy pnevmomii [the role of suppressor of cytokine signaling ss7 in the regulation of the phosphorylation of inhibitor of nuclear transcription factor NF-KB in mononuclear leukocytes and production of cytokines at the convalescent community-acquired pneumonia]. Meditsinskiy sovet. 2018;15:138–40. Russian.

8. Бондарь С.С., Терехов И.В., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В., Никифоров В.С. Взаимосвязь тиолового статуса и компонентов сигнальных путей, регулирующих воспаление у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Архив внутренней медицины. 2018. Т. 8, № 6. С. 451–457 / Bondar' SS, Terekhov IV, Parfenyuk VK, Bondar' NV, Nikiforov VS. Vzaimosvyaz' tiolovogo statusa i komponentov signal'nykh putey, reguliruyushchikh vospalenie u rekonevalescentov vnebol'nichnoy pnevmomii [Interrelation of thiol status and components of signaling pathways regulating inflammation in convalescents of out-of-hospital pneumonia]. Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2018;8(6):451–7. Russian.

9. Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л., Дубовицкий С.А., Киричук В.Ф., Семиволос А.М. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления. Патент на изобретение RUS 2445134 21.09.2010 / Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, Dubovitskiy SA, Kirichuk VF, Semivolos AM; inventors. Sposob terapevticheskogo vozdeystviya na biologicheskie ob'ekty elektromagnitnymi volnami i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya [Method of therapeutic effect on biological objects by electromagnetic waves and device for its implementation]. Russian Federation patent RU 2445134; 2010. Russian.

10. Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: Патент Российской Федерации RU 2445134. 2011 / Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI; inventors. Sposob terapevticheskogo vozdeystviya na biologicheskie ob'ekty elektromagnitnymi volnami i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya [Method of therapeutic effect on biological objects by electromagnetic waves and device for its implementation]. Russian Federation patent RU 2445134; 2011. Russian.

11. Глазко Т.Т. Эпигенетическая и мутационная изменчивость эмбриональных стволовых клеток // Гены и клетки. 2010. № 3. С. 22–23 / Glazko TT. Epigeneticheskaya i mutatsionnaya izmenchivost' embrional'nykh stvolovykh kletok [Epigenetic and mutational variability of embryonic stem cells]. Geny i kletki. 2010;3:22–3. Russian.

12. Лим В.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. Экспрессия негативных регуляторов транскрипции генов SOCS3 и SOCS5 в мононуклеарных клетках периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, №2. Р. 149–154 / Lim VV, Sorokina LN, Minnev VN. Ekspressiya negativnykh regulatoryorov transkriptsii genov SOCS3 i SOCS5 v mononuklearnykh kletkakh perifericheskoy krovi bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Expression of negative regulators of SOCS3 and SOCS5 gene transcription in peripheral blood mononuclear cells in patients with bronchial

asthma]. Meditsinskaya immunologiya. 2014;16(2):149–54. Russian.

13. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В., Собченко А.А. Метаболические эффекты низкоинтенсивной десиметровой физиотерапии при артериальной гипертонии // Вестник новых медицинских технологий. 2015. №2. С. 71–77. DOI: 10.12737/11839 / Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolicheskie effekty nizkointensivnoy detsimetrovoy fizioterapii pri arterial'noy gipertoniей [Metabolic effects of low-intensity decimeter physiotherapy in arterial hypertension]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;2:71–7. DOI: 10.12737/11839. Russian.

14. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 3. С. 238–244 / Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar' SS, Terekhov IV. Vospalitel'nye tsitokiny i signal'nye sistemy mononuklearnykh kletok perifericheskoy krovi pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Inflammatory cytokines and signal systems of peripheral blood mononuclear cells in ischemic heart disease]. Klinicheskaya meditsina. 2017;95(3):238–44. Russian.

15. Парфенюк В.К., Бондарь С.С., Терехов И.В. Метаболизм в мононуклеарных лейкоцитах при внебольничной пневмонии после воздействия низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 7–6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-6.pdf> (дата обращения: 05.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a32106b103ca3.42234741 / Parfenyuk VK, Bondar' SS, Terekhov IV. Metabolizm v mononuklearnykh leykotsitakh pri vnebol'nichnoy pnevmomii posle vozdeystviya nizkointensivnogo izlucheniya chastotoy 1 GGts (obzor literatury) [Metabolism in mononuclear leucocytes at community-acquired pneumonia after impact low-intensity radiation of frequency 1 GHz (literature report)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2018 Dec 5];4[about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-6.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a32106b103ca3. 42234741.

16. Пульмонология. национальное руководство Российской Федерации, 2010 / Pulmonology. national leadership of the Russian Federation; 2010. Russian.

17. Солодухин К.А., Никифоров В.С., Громув М.С., Парфенюк В.К., Бондарь С.С., Терехов И.В. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 6. С. 541–544 / Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, Parfenyuk VK, Bondar' SS, Terekhov IV. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletchnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmomii [Effect of low-intensity microwave irradiation on intracellular processes in mononuclears in pneumonia]. Meditsinskaya immunologiya. 2012;14(6):541–4. Russian.

18. Терехов И.В. Влияние ДНК метилтрансферазы За и гистондеацетилазы на содержание в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц фосфатаз PTP1B и PP2CA, а также продукцию цитокинов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3–3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-3.pdf> (дата обращения: 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16103 / Terekhov IV. Vliyanie DNK metiltransferazy Za i histondeacetilazy na soderzhanie v mononuklearnykh kletkakh tsel'noy krovi prakticheskoi zdorovyykh

lits fosfataz PTP1B i PP2CA, a takzhe produktsiyu tsitokinov [Influence of methyltransferase dna 3a and histone deacetylase on the content in the mononuclear cells of the whole blood in practically healthy persons phosphates ptp1b and pp2ca, and also production of cytokines]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2018[cited 20148 Jul 4];4[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16103.

19. Терехов И.В. Особенности спонтанной и митоген-стимулированной секреции igg4 у практически здоровых лиц // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 8. С. 371 / Terekhov IV. Osobennosti spontannoy i mitogen-stimulirovannoy sekretsii igg4 u prakticheski zdorovykh lits [Features of spontaneous and mitogen - stimulated secretion of igg4 in healthy individuals]. Meditsinskaya immunologiya. 2017;19(8):371. Russian.

20. Терехов И.В. Продукция цитокинов, факторов роста, растворимых форм их рецепторов в фазу разрешения внебольничной пневмонии на фоне низкоинтенсивной дециметровой терапии // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 11-2 (53). С. 141–150 / Terekhov IV. Produktsiya tsitokinov, faktorov rosta, ras-tvorimykh form ikh retseptorov v fazu razresheniya vnebol'nichnoy pnevmonii na fone nizkointensivnoy detsimetrovoy terapii [Production of cytokines, growth factors, soluble forms of their receptors in the phase of community-acquired pneumonia resolution on the background of low-intensity decimeter therapy]. Mezdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2016;11-2(53):141-50. Russian.

21. Терехов И.В. Содержание в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у реконвалесцентов внебольничной пневмонии факторов транскрипции и фосфорилированных форм терминальных компонентов MAPK/SAPK-сигнального пути // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № S1. С. 149–151 / Terekhov IV. Soderzhanie v mononuklearnykh leykotsitakh perifericheskoy krovi u rekonalvestentov vnebol'nichnoy pnevmonii faktorov transkriptsii i fosforilirovannykh form terminal'nykh komponentov MAPK/SAPK-signal'nogo puti [The content of transcription factors and phosphorylated forms of TER-minal components of MAPK/SAPK-signaling pathway in mononuclear leukocytes of peripheral blood in convalescents of community-acquired pneumonia]. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2017;14(S1):149-51. Russian.

22. Терехов И.В., Аржников В.В., Бондарь С.С., Федосов Е.Н. Информативность отдельных маркеров острофазового ответа в оценке тяжести состояния больных внебольничной пневмонией в динамике заболевания // Терапевт. 2015. № 8. С. 17–24 / Terekhov IV, Arzhnikov VV, Bondar' SS, Fedosov EN. Informativnost' otdel'nykh markerov ostrofazovo-go otveta v otsenke tyazhesti sostoyaniya bol'nykh vnebol'nichnoy pnevmoniey v dinamike zabolevaniya [Informativeness of individual markers of acute phase response in assessing the severity of patients with community-acquired pneumonia in the dynamics of the disease]. Terapevt. 2015;8:17-24. Russian.

23. Терехов И.В., Бондарь С.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного свч-излучения на состояние противовирусной защиты клеток цельной крови при вне-больничной пневмонии и у здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. 2015. №2. С. 55–60. DOI: 10.12737/11832 / Terekhov IV, Bondar' SS. Osobennosti biologicheskogo deystviya nizkointensivnogo svch-izlucheniya na sostoyanie protivovirusnoy zashchity kletok tsel'noy krovi pri vne-bol'nichnoy pnevmonii i u zdorovykh lits [Features of the biological effect of low-intensity microwave radiation on

the state of antiviral protection of whole blood cells in non-hospital pneumonia and in healthy individuals]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;2:55-60. DOI: 10.12737/11832. Russian.

24. Терехов И.В., Бондарь С.С. Состояние митоген-активируемого сигнального пути в мононуклеарных клетках цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии на фоне воздействия микроволн частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-2.pdf> (дата обращения 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16102 / Terekhov IV, Bondar' SS. Sostoyanie mitogen-aktiviruemogo signal'nogo puti v mononuklearnykh kletkakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoy pnevmonii na fone vozdejstviya mikrovoln chastotoj 1 GGc [Sostoyanie mitogen-aktiviruemogo signal'nogo puti v mononuklearnykh kletkakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii na fone vozdejstviya mikrovoln chastotoj 1 GGc]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jul 04];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16102.

25. Терехов И.В., Бондарь С.С. Состояние спонтанной и митоген-стимулируемой продукции эндогенных анти-микробных и вазоактивных молекул в постклиническую фазу внебольничной пневмонии на фоне воздействия микроволн частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-4.. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-4.pdf> (дата обращения 05.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16104 / Terekhov IV, Bondar' SS. Sostoyanie spontannoj i mitogen-stimuliruemoj produkciyi ehndogennykh antimikrobnykh i vazoaktivnykh molekul v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii na fone vozdejstviya mikrovoln chastotoj 1 GGc [The state of spontaneous and mitogen-stimulated production of endogenous antimicrobial and va-soactive molecules in the postclinical phase of community-acquired pneumonia due to exposure to microwave frequency of 1 GHz]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2018[cited 2018 Jul 05];4[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16104.

26. Терехов И.В., Борисова О.Н., Беляева Е.А., Иванов Д.В. Определение цитокинов, как маркеров воспаления // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 48–52 / Terekhov IV, Borisova ON, Belyaeva EA, Ivanov DV. Oprudelenie citokinov, kak markerov vospaleniya [Determination of cytokines as markers of inflammation]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2017;3(3):48-52. Russian.

27. Терехов И.В., Гук О.В., Бондарь С.С. Факторный анализ экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK сигнального пути у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 156–162 / Terekhov IV, Guk OV, Bondar' SS. Faktorniy analiz ehks-pressii pattern-raspoznyayushchikh receptorov i terminal'-nykh proteinkinaz MAPK/SAPK signal'nogo puti u rekonalvescentov vnebol'nichnoj pnevmonii [Factor analysis of expression of pattern recognition receptors and terminal pro-teinkinasis mapk / sapk of signal way in convalescents of acute infectious inflammatory process of the lower respiratory tract]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2017;3:156-62. Russian.

28. Терехов И.В., Гук О.В., Бондарь С.С., Парфенюк В.К. Взаимосвязь супрессора цитокиновой сигнализации *socs4* с отдельными факторами, регулирующими пролиферацию и клеточную гибель у практически здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-14.pdf> (дата обращения 14.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4d03d599509.68862815 / Terekhov IV, Guk OV, Bondar' SS, Parfenyuk VK. Vzaimosvyaz' suppressora citokinovoj signalizacii *socs4* s otdel'nymi faktorami, reguliruyushchimi proliferaciyu i kletochnuyu gibel' u prakticheskikh zdorovykh lic [The interconnection of supprressor of *socs4* cytokine signaling with selected factors regulating the proliferation and cellular death in practically healthy people]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Sep 14];3[about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-14.pdf>. DOI: 10.12737/article_59c4d03d599509.68862815.
29. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О., Никифоров В.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, № 4. С. 67–72 / Terekhov IV, Solodukhin KA, Ickovich VO, Nikiforov VS. Osobennosti biologicheskogo dejstviya nizkointensivnogo SVCH-izlucheniya na produkciyu citokinov kletkami cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii [Features of biological effect of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia]. Citokiny i vospalenie. 2012;11(4):67-72. Russian.
30. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Исследование возможности использования нетеплового СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией // Физиотерапевт. 2011. № 4. С. 12–16 / Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS. Issledovaniye vozmozhnosti ispol'zovaniya neteplovogo SVCH-izlucheniya v reabilitacionnom periode u bol'nykh vnebol'nichnoj pnevmoniej [Study of the possibility of using non-thermal microwave radiation in the rehabilitation period in patients with community-acquired pneumonia]. Fizioterapevt. 2011;4:12-6. Russian.
31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. М., 2010. 106 с. / CHuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, Tyurin IE, Rachi-na SA. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike u vzroslykh [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention in adults]. Moscow; 2010. Russian.
32. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. М.: Атмосфера, 2006 / CHuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Strachunskij LS. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike u vzroslykh [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention in adults]. Moscow: Atmosfera; 2006. Russian.
33. Backs J., Lehmann L.H., Worst B.C., Stanmore D.A. Histone deacetylase signaling in cardioprotection // Cellular and Molecular Life Sciences. 2014. № 71(9). P. 1673–1690. DOI: 10.1007/s00018-013-1516-9 / Backs J., Lehmann LH, Worst BC, Stanmore DA. Histone deacetylase signaling in cardioprotection. Cellular and Molecular Life Sciences. 2014;71(9):1673-90. DOI: 10.1007/s00018-013-1516-9.
34. Bollrath J., Greten F.R. IKK/NF-κB and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis // EMBO Reports. 2009. Vol. 10(12). P. 1314–1319. DOI: 10.1038/embor.2009.243 / Bollrath J, Greten FR. IKK/NF-κB and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis. EMBO Reports. 2009;10(12):1314-9. DOI: 10.1038/embor.2009.243
35. Castro-Sanchez P., Ramirez-Munoz R., Roda-Navarro P. Gene Expression Profiles of Human Phosphotyrosine Phosphatases Consequent to Th1 Polarization and Effector Function // Journal of Immunology Research. 2017. №2017. P. 8701042. DOI: 10.1155/2017/8701042 / Castro-Sanchez P, Ramirez-Munoz R, Roda-Navarro P. Gene Expression Profiles of Human Phosphotyrosine Phosphatases Consequent to Th1 Polarization and Effector Function. Journal of Immunology Research. 2017;2017:8701042. DOI: 10.1155/2017/8701042.
36. Du J., Johnson L.M., Jacobsen S.E., Patel D.J. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation // Nature reviews Molecular cell biology. 2015. №16 (9). P. 519–532. DOI: 10.1038/nrm4043 / Du J, Johnson LM, Jacobsen SE, Patel DJ. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. Nature reviews Molecular cell biology. 2015;16(9):519-32. DOI: 10.1038/nrm4043.
37. Ishiguro K., Avruch J., Landry A., Qin S., Ando T., Goto H. NORE1B Regulates TCR signaling via Ras and Carma1 // Cellular Signalling. 2006. № 18 (10). P. 1647–1654. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.01.015 / Ishiguro K, Avruch J, Landry A, Qin S, Ando T, Goto H. NORE1B Regulates TCR signaling via Ras and Carma1. Cellular Signalling. 2006;18(10):1647-54. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.01.015.
38. Koh H.B., Scruggs A.M., Huang S.K. Transforming Growth Factor-β1 Increases DNA Methyltransferase 1 and 3a Expression through Distinct Post-transcriptional Mechanisms in Lung Fibroblasts // The Journal of Biological Chemistry. 2016. №291 (37). P. 19287–19298. DOI: 10.1074/jbc.M116.723080 / Koh HB, Scruggs AM, Huang SK. Transforming Growth Factor-β1 Increases DNA Methyltransferase 1 and 3a Expression through Distinct Post-transcriptional Mechanisms in Lung Fibroblasts. The Journal of Biological Chemistry. 2016;291(37):19287-98. DOI: 10.1074/jbc.M116.723080.
39. Kumari G., Singhal P.K., Suryaraja R., Mahalingam S. Functional Interaction of the Ras Effector RASSF5 with the Tyrosine Kinase Lck: Critical Role in Nucleocytoplasmic Transport and Cell Cycle Regulation // Journal of Molecular Biology. 2010. № 397 (1). P. 89–109 / Kumari G, Singhal PK, Suryaraja R, Mahalingam S. Functional Interaction of the Ras Effector RASSF5 with the Tyrosine Kinase Lck: Critical Role in Nucleocytoplasmic Transport and Cell Cycle Regulation. Journal of Molecular Biology. 2010;397(1):89-109.
40. Ladle B.H., Li K-P, Phillips M.J. De novo DNA methylation by DNA methyltransferase 3a controls early effector CD8+ T-cell fate decisions following activation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016. №113(38). P. 10631–10636. DOI: 10.1073/pnas.1524490113 / Ladle BH, Li K-P, Phillips MJ. De novo DNA methylation by DNA methyltransferase 3a controls early effector CD8+ T-cell fate decisions following activation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016;113(38):10631-6. DOI: 10.1073/pnas.1524490113.

41. Macheiner D., Heller G., Kappel S., Bichler C., Stättner S., Ziegler B., Kandioler D., Wrba F., Schulte-Hermann R., Zöchbauer-Müller S., Grasl-Kraupp B. NORE1B, a candidate tumor suppressor, is epigenetically silenced in human hepatocellular carcinoma // Journal of Hepatology. 2006. № 45 (1). P. 81–99. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.12.017 / Macheiner D, Heller G, Kappel S, Bichler C, Stättner S, Ziegler B, Kandioler D, Wrba F, Schulte-Hermann R, Zöchbauer-Müller S, Grasl-Kraupp B. NORE1B, a candidate tumor suppressor, is epigenetically silenced in human hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2006;45(1):81-99. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.12.017.
42. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File TM J.R., Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.G. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // Clin Infect Dis. 2007. Vol. 44, Suppl 2. P. S27–72 / Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM JR, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(2):S27-72.
43. Martens N. Suppressor of cytokine signaling 7 inhibits prolactin, growth hormone, and leptin signaling by interacting with STAT5 or STAT3 and attenuating their nuclear translocation // The Journal of biological chemistry. 2005. Vol. 280. P. 13817–13823. DOI: 10.1074/jbc.M411596200 / Martens N. Suppressor of cytokine signaling 7 inhibits prolactin, growth hormone, and leptin signaling by interacting with STAT5 or STAT3 and attenuating their nuclear translocation. The Journal of biological chemistry. 2005;280:13817-23. DOI: 10.1074/jbc.M411596200.
44. Patel U., Rajasingh S., Samanta S., Cao T., Dawn B., Rajasingh J. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation // Drug discovery today. 2017. №22(1). P. 186–193. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.006 / Patel U, Rajasingh S, Samanta S, Cao T, Dawn B, Rajasingh J. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation. Drug discovery today. 2017;22(1):186-93. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.006.
45. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults // American Family Physician. 2011. Vol. 83. P. 1299–1306 / Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. American Family Physician. 2011;83:1299-306.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А. Клеточные механизмы реконвалесценции при внебольничной пневмонии после воздействия низкоинтенсивного микроволнового излучения (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 95–103. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16334.

Bibliographic reference:

Khadartsev AA. Kletochnye mekhanizmy rekonzalestsentsii pri vnebol'nichnoy pnevmonii posle vozdeystviya nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlucheniya (literaturnyy obzor) [Cellular mechanisms of recovery in community-acquired pneumonia after effects of low intensity microwave radiation (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:95-103. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16334. Russian.

ВЛИЯНИЕ НЕТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ БЕНЗОЛА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.В. ШАРАПОВА, А.А. ПЕТРОВА, Д.С. КАРМАНОВА, С.И. КРАСИКОВ

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460000, Россия

Аннотация. В работе изучалось влияние нетоксических доз бензола на показатели липидного спектра крови при нормальной и гиперкаорийной диете в эксперименте на животных. Показано, что длительное потребление крысами питьевой воды, содержащей бензол в концентрации 0,015 мг/л, что составляет 0,5 предельно-допустимой концентрации, приводило к развитию дислипидемии. При этом характерным для липидного спектра крови было повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, а также снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Повышение калорийности диеты за счет включения в рацион насыщенных жиров на 10% от обычного рациона не вызывало существенных изменений в липидном спектре сыворотки крови. Вместе с тем, при сочетанном поступлении в организм малых доз бензола и диеты повышенной калорийности выраженная гиперхолестеринемия и дислипидемия были наиболее существенными. Как один из возможных механизмов гиперхолестеринемии и дислипидемии при действии малых доз бензола рассматриваются развивающийся в таких случаях окислительный стресс как результат метаболизма этого поллютанта. Потенцирование описанных сдвигов при незначительном повышении калорийности диеты за счет включения в рацион насыщенных липидов, вероятно, связано с характерным для насыщенных жирных кислот влиянием на метabolизм липопротеинов и на систему транспорта холестерина.

Ключевые слова: бензол, диета повышенной калорийности, липидный спектр, дислипопротеинемия.

Введение. Согласно современным представлениям, загрязнители окружающей среды, особенно из числа стойких органических поллютантов, играют важную роль в развитии метаболических нарушений, и прежде всего таких, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром [4]. Большинство сведений о подобном влиянии поллютантов на метаболические нарушения основаны на данных эпидемиологических исследований [6,7]. Вместе с тем изучение конкретных механизмов, через которые загрязнители окружающей среды реализуют свои метаболические эффекты, а также условия, при которых данные механизмы реализуют негативные действия на организм человека и животных изучены в меньшей степени [1,12]. В частности, малоизучен вопрос о возможности влияния малых доз поллютантов, наиболее распространенных в окружающей среде.

В связи с этим **цель исследования** заключалась в изучении влияния нетоксических доз одного из широко распространенных загрязнителей окружающей среды ароматического углеводорода – бензола, на липидный спектр крови – один из важных критериев развития метаболического синдрома, избыточной массы тела и атеросклероза, как при изолированном воздействии, так и на фоне умеренно повышенной калорийности диеты [10,15].

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на самцах крыс линии *Wistar*, которые содержались в стандартных условиях вивария с соблюдением циклов «день-ночь» (12/12 ч). Животные были разделены на 4 группы по 15 крыс в каждой. Животные I группы в течение опыта получали стандартный рацион питания, очищенную бутилизированную воду из местного артезианского источника и служили контролем. Крысы II группы получали стандартный рацион питания и воду с бензо-

лом в концентрации 0,015 мг/л, что соответствует 0,5 ПДК. Крысы III группы во время эксперимента дополнительно к стандартному рациону получали 1г маргарина, представляющего собой смесь липидов с высоким содержанием насыщенных жирных кислот. Количество дополнительно вводимого жира рассчитывалось исходя из увеличения энергетической ценности рациона на 10%. Животные, входящие в IV группу, содержались на диете повышенной калорийности и для питья получали воду, содержащую бензол в концентрации 0,015 мг/л. В течение всего эксперимента животным был обеспечен неограниченный доступ к воде и пище.

Продолжительность эксперимента составила 7 недель, после чего животных с соблюдением этических норм и правил работы с лабораторными животными выводили из эксперимента, подвергая эвтаназии путем декапитации. Кровь собирали в пробирки с активатором свертывания (кремниевое напыление), центрифугировали после образования в них сгустка крови 15 минут при 2400 об/мин («ЕВА 200») после чего отбирали сыворотку для биохимических исследований.

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триацилглицеринов (ТАГ) в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS-6000 (Швейцария).

Экспериментальные исследования проводили, руководствуясь требованиями, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986 г.) и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от

12.08.1977 г. №755) с соблюдением этических норм и гуманного отношения к объектам изучения и с одобрением этического комитета Центра.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета «Microsoft Excel». Для множественных и парных сравнений средних величин использовали метод однофакторного дисперсионного анализа, а также критерий Стьюдента. В медико-биологических исследованиях при оценке достоверности результатов различие сравниваемых показателей принято считать статистически значимыми при $p<0,05$ и $p<0,01$ [2].

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты исследований, животные всех групп на начальных этапах эксперимента потребляли в среднем 15–20 мл воды в сутки. С увеличением массы крыс суточное количество потребляемой воды возрастало до 25–30 мл. Таким образом, у животных, получавших для питья воду, содержащую бензол, суточное поступление в организм данного поллютанта составляло в среднем 0,2–0,3 мкг. В итоге, за весь период эксперимента животные получили примерно 10 мкг бензола. Данное количество существенно ниже доз, оказывающих токсические эффекты [5,9,13,14].

Таблица

Липидный спектр крови при действии бензола и ДПК ($M\pm m$)

Показатель	Группа				<i>p</i>
	I Контроль	II Бензол	III ДПК	IV Бензол + ДПК	
ОХС	1,37±0,05	1,5±0,025	1,52±0,035	1,69±0,1	$p_{1-2} = 0,027802$ $p_{1-3} = 0,020690$ $p_{1-4} = 0,008033$ $p_{3-4} = 0,120226$
ХС ЛПВП	1,29±0,05	1,14±0,5	1,25±0,05	0,93±0,1	$p_{1-2} = 0,767598$ $p_{1-3} = 0,576279$ $p_{1-4} = 0,005329$ $p_{3-4} = 0,008033$
ХС ЛПНП	0,2±0,001	0,21±0,03	0,21±0,02	0,24±0,02	$p_{1-2} = 0,741596$ $p_{1-3} = 0,621559$ $p_{1-4} = 0,055938$ $p_{3-4} = 0,298241$
ИА	0,19±0,03	0,27±0,05	0,21±0,02	0,32±0,03	$p_{1-2} = 0,181360$ $p_{1-3} = 0,583666$ $p_{1-4} = 0,004907$ $p_{3-4} = 0,005070$
ТАГ	1,03±0,08	1,2±0,09	1,14±0,07	1,17±0,1	$p_{1-2} = 0,169438$ $p_{1-3} = 0,309945$ $p_{1-4} = 0,283957$ $p_{3-4} = 0,807719$

Как следует из представленных в таблице материалов, хроническое поступление в организм крыс с питьевой водой бензола в указанных количествах приводило к увеличению в сыворотке крови концентрации общего холестерина на 12%, по сравнению с интактными животными. Одновременно с этим, доля холестерина, приходящегося на фракцию ЛПВП, напротив, снижалась на 12%. В результате интегральный показатель – индекс атерогенности у животных, получавших воду содержащую бензол,

вырос на 42%, по сравнению с контролем. Уровень ХС ЛПНП при этом не менялся, а содержание ТАГ в сыворотке крови увеличивалось на 16,5% от уровня интактных крыс.

Таким образом, длительное поступление в организм с водой нетоксических доз бензола приводит к сдвигам в липопротеидном спектре крови в сторону снижения антиатерогенных фракций холестерина на долю увеличения общего его содержания.

Как следует далее из представленных данных, увеличение энергетической ценности диеты животных за счет включения в рацион липидов с большим содержанием насыщенных жирных кислот также приводило к увеличению содержания общего холестерина в сыворотке крови на 10,9%, но при этом не влияло на уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, а также на индекс атерогенности. Содержание ТАГ при этом также существенно не изменилось.

Наиболее существенным итогом проведенных экспериментов явилось то, что поступление в организм животных низких доз бензола на фоне незначительного повышения калорийности рациона оказывало еще более выраженный гиперхолестеринемический эффект, чем на фоне стандартной диеты. Из представленных материалов видно, что концентрация общего холестерина в сыворотке крови при поступлении с водой бензола на фоне диеты повышенной калорийности было на 10% выше, чем при поступлении бензола и обычной диете. В итоге, гиперхолестеринемия в этой группе была выше, чем в контроле на 23%. Уровень ХС ЛПВП, напротив, при поступлении бензола в организм на фоне диеты повышенной калорийности был на 23% ниже, чем у крыс, получавших бензол на фоне стандартной диеты, и почти на 39% ниже контрольных величин.

В итоге, индекс атерогенности у животных данной группы был на 19% выше, чем при потреблении бензола и стандартном рационе, а по сравнению с интактными животными, увеличивался почти на 70%.

Таким образом, незначительное повышение калорийности диеты за счет дополнительного включения в рацион насыщенных жирных кислот, само по себе оказывало незначительное влияние на липидный спектр крови, но в комбинации с бензолом отмечался взаимно потенцирующий эффект на развитие гиперхолестеринемии, а также сдвиги липидного спектра в сторону снижения антиатерогенной фракции и, напротив, повышения концентрации ЛПНП – атерогенной фракции холестерина.

Одна из наиболее вероятных причин наблюдаемых при хроническом поступлении в организм малых доз бензола гиперхолестеринемии и дислипопротеинемии, нам представляется, связана с активацией процессов свободно-радикального окисления, которое как было показано ранее [3] закономерно возникает при длительном потреблении животными воды, содержащей данный поллютант. Ре-

зультатом такой активации может быть перекисная модификация апобелков, входящих в состав липопротеиновых фракций, приводящая к нарушению их обмена, и, как следствие, развитию дислипопротеинемии [8].

Потенцирование описанных сдвигов при незначительном повышении калорийности диеты за счет включения в рацион насыщенных липидов, вероятно, связано с их влиянием и на метаболизм липопротеинов и на систему транспорта холестерина [11], что одновременно с перекисной модификацией апобелков липопротеинов способствует наиболее выраженной дислипопротеинемии и гиперхолестеринемии.

По результатам исследования можно сформулировать следующие **выводы**:

1. Длительное поступление в организм с водой нетоксических доз бензола приводит к развитию гиперхолестеринемии и изменениям в липидном спектре крови в сторону снижения антиатерогенных фракций холестерина.

2. Поступление в организм животных низких доз бензола на фоне незначительного повышения калорийности диеты оказывает более выраженный гиперхолестеринемический и дислипопротеинемический эффект, чем на фоне стандартной диеты.

THE EFFECT OF NON-TOXIC DOSES OF BENZENE ON BLOOD LIPID PROFILE IN THE EXPERIMENT

N.V. SHARPOVA, A.A. PETROVA, D.S. KARMANOVA, S.I. KRASIKOV

FBSEI HE "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6 Sovetskay Srt., Orenburg, 460000, Russian Federation

Abstract. The influence of non-toxic doses of benzene on blood lipid profile in normal and high calorie diets in animal experiments was studied. It is shown that long-term consumption of drinking water containing benzene in concentration of 0.015 mg / l, which is 0.5 of the maximum permissible concentration, led to the development of dyslipidemia. At the same characteristic lipid profile was the elevation of total cholesterol and triglycerides and reduced cholesterol of lipoproteins of high density. Increasing the caloric content of the diet due to the inclusion of saturated fats in the diet by 10% of the usual diet did not cause significant changes in the lipid spectrum of blood serum. However, with the combined intake of small doses of benzene and a diet of high calorie, the severity of hypercholesterolemia and dyslipidemia were the most significant. One of the possible mechanisms of hypercholesterolemia and dyslipidemia under the action of small doses of benzene is the oxidative stress developing in such cases as a result of the metabolism of this pollutant. Potentiation of the described shifts with a slight increase in the caloric content of the diet due to the inclusion of saturated lipids in the diet is probably associated with the characteristic effect of saturated fatty acids on the metabolism of lipoproteins and on the cholesterol transport system.

Key words: benzene, high calorie diet, lipid profile, dyslipoproteinemia.

Литература / References

1. Байдина А.С., Носов А.Е., Алексеев В.Б. Факторы риска метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия // Экология человека. 2013. № 12. С. 44–47 / Bajdina AS, Nosov AE, Alekseev VB. Faktory riska metabolicheskogo sindroma u rabotnikov neftedobivayushchego predpriyatiya [Risk factors for metabolic syndrome in employees of the oil company]. EHkologiya cheloveka. 2013;12:44-7. Russian.

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999 / Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika: Per. s angl. [Biomedical statistics: Per. from English]. Moscow: Praktika; 1999. Russian.

Шарапова Н.В., Карманова Д.С., Петрова А.А., Красиков С.И. Длительное поступление в организм нетоксических доз бензола приводит к развитию окислительного стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т.25, №3. С. 83–87 / Sharapova NV, Karmanova DS, Petrova AA, Kraskov SI. Dlitel'noe postuplenie v organizm netoksicheskikh doz benzola privodit k razvitiyu okislitel'nogo stressa [A long-term institution in the organism of noxious doses of benzene causes the development of oxidative stress]. Vestnik novyh medicinskikh tekhnologij. 2018;25(3):83-7. Russian.

3. Aggerbeck M., Blanc E.B. Role of mixtures of organic pollutants in the development of metabolic disorders via the activation of xenosensors // Current Opinion in Toxicology. 2018. Vol. 8. P. 57–65 / Aggerbeck M., Blanc EB. Role of mixtures of organic pollutants in the development of metabolic

disorders via the activation of xenosensors. Current Opinion in Toxicology. 2018;8:57–65.

4. Carbonari D., Chiarella P., Mansi A. Biomarkers of susceptibility following benzene exposure: influence of genetic polymorphisms on benzene metabolism and health effects // Biomark Med. 2016. Vol. 10(2). P. 145–163 / Carbonari D., Chiarella P., Mansi A. Biomarkers of susceptibility following benzene exposure: influence of genetic polymorphisms on benzene metabolism and health effects. Biomark Med. 2016;10(2):145–63.

5. Cave M., Brock G. Polychlorinated biphenyls, lead, and mercury are associated with liver disease in American adults: NHANES 2003–2004 // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118(12). P. 1735–1742 / Cave M., Brock G. Polychlorinated biphenyls, lead, and mercury are associated with liver disease in American adults: NHANES 2003–2004. Environ Health Perspect. 2010;118(12):1735–42.

6. Cave M., Khan R. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers // Hepatology. 2010. Vol. 51(2). P. 474–481 / Cave M., Khan R. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. Hepatology. 2010;51(2):474–81.

7. El-Shakour A.A., El-Mekawy A. Effect of exposure to Benzene on oxidative stress and the functions of liver and kidney in rats J. Environ Occup Sci. 2015. Vol. 4 (1). P. 34–39 / El-Shakour AA, El-Mekawy A. Effect of exposure to Benzene on oxidative stress and the functions of liver and kidney in rats J. Environ. J. Environ Occup Sci. 2015;4(1):34–9.

8. Fenga C. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to low-dose benzene // Toxicology Reports. 2017. Vol. 4. P. 291–295 / Fenga C. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to low-dose benzene. Toxicology Reports. 2017;4:291-5.

9. Fernández-Sánchez A., Morales-González J.A. Inflammation, oxidative stress, and obesity // Int J Mol Sci. 2011. Vol. 12(5). P. 3117–3132 / Fernández-Sánchez A, Morales-González JA. Inflammation, oxidative stress, and obesity. Int J Mol Sci. 2011;12(5):3117-32.

10. Hamza-Reguig S. Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in higt-fat diet-induced obesity in Wistar rats // Nutrition & Food Science. 2017. Vol. 47, №1. P. 2–17 / Hamza-Reguig S. Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in higt-fat diet-induced obesity in Wistar rats. Nutrition & Food Science. 2017;47(1):2-17.

11. Rappaport S.M., Kim S., Thomas R. Low-dose metabolism of benzene in humans: science and obfuscation // Carcinogenesis. 2013. Vol. 34 (1). P. 2–9 / Rappaport SM, Kim S, Thomas R. Low-dose metabolism of benzene in humans: science and obfuscation. Carcinogenesis. 2013;34(1):2-9.

12. Fenga C., Gangemi S., Giambò F. Low-dose occupational exposure to benzene and signal transduction pathways

involved in the regulation of cellular response to oxidative stress // Life Sciences. 2016. Vol. 147. P. 67–70 / Fenga C, Gangemi S, Giambò F. Low-dose occupational exposure to benzene and signal transduction pathways involved in the regulation of cellular response to oxidative stress. Life Sciences. 2016;147:67-70.

13. Lovreglio P., Carrieri M., Barbieri A. Monitoring of the occupational and environmental exposure to low doses of benzene // Giornale Italiano di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia. 2013. Vol. 35 (4). P. 251–255 / Lovreglio P, Carrieri M, Barbieri A. Monitoring of the occupational and environmental exposure to low doses of benzene. Giornale Italiano di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia. 2013;35(4):251-5.

14. Weinstein J.R., Astoria-Peñaola R., Diaz-Artiga A., Davila G., Thompson L.M. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds among recently pregnant rural Guatemalan women cooking and heating with solid fuels // International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2017. Vol. 220 (4). P. 726–735 / Weinstein JR, Astoria-Peñaola R, Diaz-Artiga A, Davila G, Thompson LM. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds among recently pregnant rural Guatemalan women cooking and heating with solid fuels. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2017;220(4):726-35.

Библиографическая ссылка:

Шарапова Н.В., Петрова А.А., Карманова Д.С., Красиков С.И. Влияние нетоксических доз бензола на липидный спектр крови в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 104–107. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16332.

Bibliographic reference:

Sharapova NV, Petrova AA, Karmanova DS, Krasikov SI. Vliyanie netoksicheskikh doz benzola na lipidnyy spektr krovi v eks-perimente [The effect of non-toxic doses of benzene on blood lipid profile in the experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:104-107. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16332. Russian.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НИМОДИПИНА В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

Л.Л. КВАЧАХИЯ, В.К. ШОРМАНОВ, Т.В. РАКОВА

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

Аннотация. Нимодипин – лекарственное средство, широко применяющееся в медицинской практике в качестве блокатора медленных кальциевых каналов и обладающее токсическими свойствами по отношению к теплокровным организмам. Токсичность данного вещества и наличие случаев смертельного отравления нимодипином определяет его судебно-химическое значение. Важной задачей судебно-химического исследования является выявление органов и биожидкостей, в которых отравляющее вещество присутствует в наибольших количествах. С этой целью было проведено изучение особенностей распределения нимодипина в организме всеядных теплокровных животных (крысы) после внутрижелудочного введения половинной летальной дозы отравляющего вещества. Изолирование нимодипина из органов, их содержимого и биожидкостей животных проводили ацетоном в режиме двукратного настаивания (по 30 минут на каждом этапе) при массовом соотношении изолирующей жидкости и биоматрицы 2:1. Очистку извлечённого соединения осуществляли хроматографией в колонке «Силасорб С-18» 30 мкм (элюент – ацетонитрил-вода (6:4 по объёму). Для идентификации и количественного определения исследуемого соединения использовали методы тонкослойной хроматографии, газовой хроматографии в сочетании с масс спектрометрией и УФ-спектрофотометрии. Присутствие наибольших количеств исследуемого вещества зафиксировано в содержимом желудка, желудке, селезенке, и печени. Полученные результаты позволяют рекомендовать данные органы в качестве основных объектов судебно-химических экспертиз при отравлении нимодипином.

Ключевые слова: нимодипин, распределение в организме, судебно-химический анализ.

Нимодипин (1-метилэтиловый эфир 2-метоксиэтил-1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридинкарбоновой кислоты) является антагонистом ионов кальция 2-го поколения и оказывает нейропротективное, антиагрегационное и вазодилатирующее действие [8,10].

По физическим свойствам нимодипин (молярная масса 418,44) – желтый кристаллический порошок с температурой плавления 125°C, практически нерастворимый (0,012 мг/мл) в воде. *pKa* равно 5,41 [11]. Вещество растворимо в ацетоне, хлороформе, этаноле [6].

Данное вещество токсично для теплокровных животных и человека. Его *LD₅₀* при внутрижелудочном введении лабораторным животным составляет 2738 мг/кг, при внутривенном – 5 мг/кг. [9]. По другим данным *LD₅₀* для крыс при введении в желудок составляет 2,5326 моль/кг [10]. При попадании в организм человека доз, значительно превышающих максимальные терапевтические, может наблюдаться заметное снижение артериального давления, тахикардия или брадикардия, тошнота, расстройства со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Описаны случаи отравления людей нимодипином, в том числе с летальным исходом [4, 5, 13].

Токсические свойства, широкое применение нимодипина, наличие случаев отравления делают его потенциальным объектом судебно-химического исследования.

Для изолирования нимодипина из трупного материала описано использование классических методов, которые не позволяют достичь высокой степени изолирования рассматриваемого вещества (степень извлечения 7-30 %) и относительно малочувствительны [1,2].

Для определения органов и биожидкостей – наиболее целесообразных объектов исследования при экспертизе случаев отравления – необходимо предварительное изучение на лабораторных животных особенностей распределения отравляющего вещества в организме теплокровных.

Цель исследования – изучение характера распределения нимодипина в организме всеядных теплокровных (крысы) при летальном отравлении, вызванного введением отравляющего агента в желудок.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – субстанция нимодипина с содержанием основного вещества не менее 99,9%, соответствующая НД.

В ходе экспериментов использовались крысы породы *Wistar* (возраст – 4 месяца, масса – 235–250 г), из которых были сформированы 5 опытных групп и 1 контрольная, в каждую из которых входило по 5 особей. Животным опытных групп через пластмассовый зонд вводили рассматриваемое вещество в желудок в виде водной суспензии в количестве 2738 мг на 1 кг массы крысы (*LD₅₀* при пероральном введении). После того, как животные погибли, их трупы подвергались вскрытию, одинаковые биологические объекты (органы или биожидкости), взятые от погибших особей внутри каждой из групп, объединяли и исследовали на наличие в них нимодипина.

Параллельно подобным образом исследовали органы и биожидкости животных контрольной группы.

В качестве аналитических методов рассмотрены тонкослойная хроматография (ТСХ), электронная спектрофотометрия и газовая хроматография в сочетании с масс спектрометрией (ГХ-МС), так как применение инструментальных видов колоночной хроматографии в анализе нимодипина известно из литературных источников [7,12].

Схема изолирования. В каждом случае определённое количество измельченного (средние размеры частиц 0,2-0,4 см) паренхиматозного или полого органа, содержимого полого органа или биожидкости заливали количеством ацетона, в два раза (по массе) превышавшем количество биологического объекта. Смесь биоматериала с изолирующим агентом выдерживали в течение получаса, периодически перемешивая. По истечении указанного времени жидкую часть смеси (ацетоновое извлечение) отделяли от твёрдого остатка, а процесс настаивания

повторяли в описанном выше режиме. Первое и второе ацетоновые извлечения сливали в одну выпарительную чашку, растворитель и остатки воды испаряли в токе воздуха (температурный интервал 18–22°C) до получения сухого остатка [2,3].

Таблица

Результаты изучения распределения нимодипина в организме теплокровных (крысы)

Орган или биожидкость	Масса органов (суммарная для 5 особей), взятая для исследования, г	Найдено нимодипина		Метрологические характеристики
		мг в исследуемой массе биологического объекта	мг в 100 г биологического объекта	
Почки	7,32	5,793	79,144	$\bar{x} = 71,288$ $S = 5,789$
	7,51	4,827	64,276	$S_{\bar{x}} = 2,589$
	7,19	5,156	71,710	$\Delta\bar{x} = 7,197$
	7,73	5,719	73,987	$\bar{E} = 10,10$
	7,58	5,103	67,324	
Печень	25,0	12,152	48,607	$\bar{x} = 48,042$ $S = 3,218$
	25,0	11,187	44,747	$S_{\bar{x}} = 1,439$
	25,0	11,349	45,396	$\Delta\bar{x} = 4,001$
	25,0	12,498	49,993	$\bar{E} = 8,33$
	25,0	13,117	52,467	
Сердце	6,02	1,565	25,996	$\bar{x} = 25,306$ $S = 1,686$
	5,86	1,619	27,622	$S_{\bar{x}} = 0,754$
	5,91	1,500	25,381	$\Delta\bar{x} = 2,096$
	6,17	1,428	23,140	$\bar{E} = 8,28$
	6,24	1,522	24,392	
Лёгкие	19,61	31,044	158,308	$\bar{x} = 170,596$ $S = 8,876$
	20,47	34,856	170,280	$S_x = 3,969$
	19,97	33,420	167,349	$\Delta\bar{x} = 11,035$
	21,12	38,492	182,252	$\bar{E} = 6,47$
	20,82	36,392	174,793	
Кровь	13,66	3,722	27,249	$\bar{x} = 26,768$ $S = 1,141$
	12,48	3,537	28,340	$S_{\bar{x}} = 0,510$
	13,26	3,446	25,987	$\Delta\bar{x} = 1,418$
	12,14	3,089	25,396	$\bar{E} = 5,30$
	11,79	3,168	26,868	
Тонкий кишечник	25,0	38,069	152,274	$\bar{x} = 145,692$ $S = 15,131$
	25,0	36,784	147,135	$S_{\bar{x}} = 6,767$
	25,0	41,616	166,464	$\Delta\bar{x} = 18,812$
	25,0	31,952	127,806	$\bar{E} = 12,91$
	25,0	33,696	134,783	
Желудок	14,55	625,843	4301,329	$\bar{x} = 4123,550$ $S = 293,141$
	15,62	621,422	3978,374	$S_{\bar{x}} = 151,097$
	14,16	582,073	4110,683	$\Delta\bar{x} = 364,447$
	15,03	675,587	4494,921	$\bar{E} = 8,84$
	15,49	578,156	3732,445	
Содержимое желудка	7,51	694,781	9251,410	$\bar{x} = 9353,639$ $S = 84,855$
	7,11	668,158	9397,445	$S_{\bar{x}} = 37,948$
	6,58	648,471	9466,732	$\Delta\bar{x} = 105,497$
	7,90	739,367	9359,071	$\bar{E} = 11,30$
	7,36	684,004	9293,536	
Мышцы	13,59	14,310	105,298	$\bar{x} = 102,973$ $S = 5,331$
	12,46	12,885	103,409	$S_{\bar{x}} = 2,384$
	11,17	11,097	99,344	$\Delta\bar{x} = 6,627$
	12,34	13,609	110,282	$\bar{E} = 6,44$
	11,44	11,043	96,533	
Селезёнка	4,72	14,812	313,818	$\bar{x} = 313,243$ $S = 11,325$
	5,61	17,236	307,234	$S_{\bar{x}} = 5,065$
	4,35	13,813	317,529	$\Delta\bar{x} = 14,080$
	4,97	16,348	328,943	$\bar{E} = 4,49$
	5,23	15,622	298,693	

Очистка извлеченного соединения. Сухой остаток подвергали обработке 1,8 мл ацетонитрила, прибавляли 1,2 мл воды, получаемый раствор вносили в макроколонку сорбента «Силасорб С-18» 30 мкм (размер колонки 120×11 мм). Анализ элюировали из колонки двухкомпонентным полярным элюентом ацетонитрил-вода (6:4). Фракции элюата, истекающего из макроколонки (по 2 мл каждая), собирали в градуированные пробирки. Серию фракций с 8 по 11 сливали в выпарительную чашку, а растворители удаляли из чашки, помещая её в поток воздуха комнатной температуры. После удаления растворителей остаток обрабатывали 5–7 мл этанола, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили этанолом до метки (исходный раствор).

В две фарфоровые выпарительные чашки (№ 1 и № 2) вносили по 1,0–4,5 мл исходного раствора и удаляли из него растворитель в потоке воздуха комнатной температуры.

Идентификация в тонком слое сорбента. Остаток, находящийся в чашке № 1, обрабатывали небольшими порциями этанола по 0,2–0,3 мл, количественно перенося раствор в виде полосы на линию старта хроматографической пластины «Сорб菲尔» ПТСХ-АФ-А-УФ. Рядом на линию старта наносили 5–10 мкл 0,08% раствора (в этаноле) вещества-свидетеля. Хроматографировали, используя элюент гексан-ацетон (7:3). Получаемые тонкослойные хроматограммы проявляли, облучая их УФ-светом с длиной волны 254 нм. Нимодипин идентифицировали по величине R_f .

Идентификация и количественное определение с использованием УФ-спектрофотометрии. Часть хроматограммы с находящимся на ней пятном исследуемого вещества вырезали, вносили в градуированную пробирку вместимостью 10 мл и элюировали вещество из сорбента в течение 15 минут 10 мл этанола в режиме периодического перемешивания. Полученный этанольный элюат отделяли в кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм и проводили исследование его светопоглощения в диапазоне длин волн от 200 до 500 нм на спектрофотометре модели СФ-2000. Если оптическая плотность элюата превышала 1,2, его разбавляли этанолом. Количественное определение нимодипина проводили в области 358 нм.

Идентификация методом газовой хроматографии и масс спектрометрии (ГХ-МС). Сухой остаток, находящийся в выпарительной чашке № 2, обрабатывали 2 мл трихлорметана. 4 мкл, взятые из полученного раствора, вводили в хроматограф фирмы Agilent Technologies (США) модели 6890N с масс-селективным квадрупольным детектором модели 5973N (Agilent Technologies). Процесс хроматографирования осуществляли в колонке DB-1MS (J&W Scientific, США) с неподвижной жидкой фазой диметилполисилоксан (длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки фазы 0,25 мкм). Начальная температура термостата колонки составляла 80°C (задержка на 2 минуты). Температура программировалась от 80 до 250°C со скоростью 40°C в минуту с выдержкой при конечной температуре 6 минут. Температура инжектора составляла 280°C, температура интерфейса – 300°C. В качестве газа-носителя использовался гелий. Подача газа-носителя произво-

дилась со скоростью 39 см/с. Проба вводилась в режиме без деления потока, задержка 3 мин. Фрагментация молекул аналита в ионизационной камере осуществлялась с использованием электронного удара (70 эВ). Обнаружение вещества проводилось в режиме регистрации по полному ионному току (диапазон сканирования 40-550 m/Z). Анализируемое соединение идентифицировали как по значению времени удерживания, так и по совпадению его масс-спектра с масс-спектром стандарта на 86% и более.

Результаты и их обсуждение. При идентификации в тонком слое сорбента нимодипин проявлялся на хроматограммах в УФ-свете в виде темных розово-фиолетовых пятен на более светлом общем фоне пластины. Анализируемое вещество идентифицировали на основе совпадения значения его абсолютной хроматографической подвижности (R_f) в тонком слое силикагеля со значением R_f вещества-стандарта (0,56 \pm 0,03).

По результатам идентификации нимодипина методом УФ-спектрофотометрии отмечается совпадение формы спектральных кривых аналита, извлечённого из биоматриц, а также положения в них четырех максимумов (при 206, 236, 270-275 (скрытая полоса) и 358 нм) с этими же характеристиками вещества-стандарта.

По величине оптической плотности этанольного элюата, измеренной в области 358 нм, рассчитывали количественное содержание нимодипина, используя уравнение градиуровочного графика, которое в настоящем случае имело следующий вид: $A=0,016131 \times C + 0,002479$ (коэффициент корреляции 0,99967), в котором A – оптическая плотность фотометрируемого раствора, C – содержание нимодипина в фотометрируемом растворе (мкг/мл). Полученный результат пересчитывали на необходимое количество той или иной биоматрицы.

При исследовании извлечений из биоматриц, взятых от крыс, не получавших нимодипин, установлено отсутствие данного вещества в паренхиматозных и полых органах, их содержимом, а также в крови животных контрольной серии. Измеренное при длине волн 358 нм фоновое поглощение элюатов из участков хроматограмм, по площади и положению относительно линии старта соответствующих анализируемому веществу, не превышало 0,14 единиц оптической плотности для различных биологических объектов в пересчёте на 5 г биоматериала.

В предложенных условиях проведения идентификации сочетанием газожидкостной хроматографии и масс-селективного детектирования (ГХ-МС)

значение времени удерживания нимодипина, извлечённого из биоматериала, совпадало с таковым вещества-стандарта и соответствовало интервалу 19,9 \pm 0,14 минуты.

При сравнении хроматограмм исследуемого соединения с хроматограммой вещества-стандарта (метод ГХ-МС) не наблюдалось присутствие дополнительных пиков и заметного смещения базовой линии в зоне, соответствующей промежутку значений времени удерживания 19,2-20,2 мин.

Сравнение масс-спектров вещества-стандарта и нимодипина, выделенного из биоматриц, показывают, что в масс-спектре стандарта нимодипина, так же как и в масс-спектрах исследуемого вещества, извлечённого из биологических объектов, взятых от отправленных животных, отмечается присутствие сигналов характерных осколков (заряженных частиц), наиболее интенсивными из которых являются частицы с массами (m/Z): 59, 106, 151, 196, 227, 254, 296, 359. Основным (масса которого принимается за 100%) является осколок с массой 296.

Результаты определения рассматриваемого соединения в 10 биологических объектах (паренхиматозных органах, полых органах и их содержимом, биожидкостях), взятых от трупов отправленных животных, представлены в табл.

Как видно из таблицы, нимодипин присутствует в неизменном виде как в органах, так и в крови погибших организмов. Наибольшие количества отправляющего вещества (мг в 100 г органа или биожидкости) обнаруживаются в содержимом желудка (9353,639 \pm 105,497), желудке (4123,550 \pm 364,447), селезенке (313,243 \pm 14,080), легких (170,596 \pm 11,035), тонком кишечнике (145,692 \pm 18,812) и мышцах (102,973 \pm 6,627), несколько меньшие – в почках (71,288 \pm 7,197), печени (48,042 \pm 4,001), крови (26,768 \pm 1,418) и сердце (25,306 \pm 2,096) отправленных животных.

Проведённые исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Изучено распределение нимодипина в организме теплокровных животных (крысы) при введении LD_{50} данного отправляющего вещества в желудок.

2. Показано, что отправляющий агент обнаруживается в значительных количествах в трупах погибших от отравления крыс в неизменном виде.

3. Наибольшие количества нимодипина присутствуют в содержимом желудка (9353,639 \pm 105,497), желудке (4123,550 \pm 364,447), селезенке (313,243 \pm 14,080) и печени (48,042 \pm 4,001).

DISTRIBUTION OF NIMODIPINE IN THE ORGANISM OF WARM-BLOODED ANIMALS

L.L. KVACHAKHIYA, V.K. SHORMANOV, T.V. RAKOVA

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

Abstract. Nimodipine is a drug widely used in medical practice as a blocker of slow calcium channels and possessing toxic properties in relation to warm-blooded organisms. The toxicity of this substance and the presence of cases of fatal poisoning with nimodipine determine its forensic chemical significance. An important task of forensic chemistry research is to identify organs and biofluids in which the poison is present in the greatest quantities. To this end, a study was made of the distribution of nimodipine in the body of omnivorous warm-blooded animals (rats) after intragastric administration of a half lethal dose of the poison agent. Isolation of nimo-

dipine from the organs, their contents and biofluids of animals was carried out with acetone in the regime of double infusion (for 30 minutes at each stage) with a mass ratio of the isolating liquid and biomatrix 2: 1. Purification of the recovered compound was carried out by chromatography in a column of "Silasorb C-18" 30 µm (eluent-acetonitrile-water (6: 4 by volume). For identification and quantification of the test compound was used by thin layer chromatography (TLC), gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) and UV spectrophotometry. The presence of the largest quantities of the test substance is fixed in the contents of the stomach, stomach, spleen, and liver. The obtained results allow to considering these organs as the main objects of forensic chemical examinations in case of nimodipine poisoning.

Key words: nimodipine, distribution in the organism, forensic and chemical analysis.

Литература / References

1. Квачахия Л.Л., Шорманов В.К., Маркелов М.Ю., Конарева Е.Г. Определение нифедипина в биологическом материале // Судебно-медицинская экспертиза. 2011. Т. 54, № 4. С. 31–34 / Kvachakhiya LL, Shormanov VK, Markelov MYu, Konareva EG. Opredelenie nifedipina v biologicheskem materiale [Determination of nifedipine in biological material]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2011;54(4):31-4. Russian.
2. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л., Щербаков Д.П. Химико-токсикологическое определение дилтиазема // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. Т. 58, № 2. С. 39–45 / Shormanov VK, Kvachakhiya LL, Shcherbakov DP. Khimiko-toksikologicheskoe opredelenie diltiazema [Chemical-Toxicological definition of diltiazem]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2015;58(2):39-45. Russian.
3. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л. Идентификация нифедипина в биологических жидкостях // Фармация. 2013. Т. 62, № 8. С. 16–19 / Shormanov VK, Kvachakhiya LL. Identifikatsiya nifedipina v biologicheskikh zhidkostyakh [Identification of nifedipine in biological fluids]. Farmatsiya. 2013;62(8):16-9. Rusian.
4. Aglony M., Cavagnaro F., Rios J.C. A suicide attempt with an oral calcium channel blocker // Veterinary and human toxicology. 2000. Vol. 42, N 2. P. 99–100 / Aglony M, Cavagnaro F, Rios JC. A suicide attempt with an oral calcium channel blocker. Veterinary and human toxicology. 2000;42(2):99-100.
5. Aschenbrenner DS Oral Nimodipine Given Intravenously Can Be Fatal // American Journal of Nursing. 2010. Aschenbrenner DS Oral Nimodipine Given Intravenously Can Be Fatal. American Journal of Nursing. 2010;110(12):27-8.
6. Clarke's analysis of drugs and poisonsin Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. Vol. 2. 550 p. / Clarke's analysis of drugs and poisonsin Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2004. Vol. 2.
7. Chen X., Zhao Y., Zhai D. Determination of nimodipine in human plasma by HPLC-ESI-MS and its application to a bioequivalence study // J. Chromatogr. Sci. 2010. Vol. 48, N 2. P. 81–85 / Chen X, Zhao Y, Zhai D. Determination of nimodipine in human plasma by HPLC-ESI-MS and its application to a bioequivalence study. J. Chromatogr. Sci. 2010;48(2):81-5.
8. Aburto-Murrieta Y., Marquez-Romero J.M., Bonifacio-Delgadillo D. Endovascular Treatment Balloon Angioplasty Versus Nimodipine Intra-arterial for Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // Vasc. Endovascular Surg. 2012. Vol. 46, N 6. P. 460–465 / Aburto-Murrieta Y, Marquez-Romero JM, Bonifacio-Delgadillo D. Endovascular Treatment Balloon Angioplasty Versus Nimodipine Intra-arterial for Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Vasc. Endovascular Surg. 2012;46(6):460-5.
9. Ganellin C.R., Triggle D.J. PharmaSource Dictionary of Pharmacological Agents on CDROM. New York: CRC Press, 1997. 859 p. / Ganellin CR, Triggle DJ. PharmaSource Dictionary of Pharmacological Agents on CDROM. New York: CRC Press; 1997.
10. Kang H.-S., Cho W.-S., Kim J.E. Intra-Arterial Nimodipine Infusion for Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid // Interv. Neuroradiol. 2011. Vol. 17, N 2. P. 169–178 / Kang H-S, Cho W-S, Kim JE. Intra-Arterial Nimodipine Infusion for Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid. Interv. Neuroradiol. 2011;17(2):169-78.
11. Nimodipine. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00393>. Accessed April 22, 2018 / Nimodipine. <http://www.drugbank.ca/drugs/ DB00393>. Accessed April 22, 2018.
12. Qiu F., Chen X., Li X. Determination of nimodipine in human plasma by a sensitive and selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry method // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2004. Vol. 802, N 2. P. 291–297 / Qiu F, Chen X, Li X. Determination of nimodipine in human plasma by a sensitive and selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2004;802(2):291-7.
13. Take steps to avoid inadvertent IV administration of nimodipine. https://www.ismp.org/newsletters/acute-care/articles/20050728_1.asp. Accessed April 22, 2018 / Take steps to avoid inadvertent IV administration of nimodipine. https://www.ismp.org/newsletters/acute-care/articles/20050728_1.asp. Accessed April 22, 2018.

Библиографическая ссылка:

Квачахия Л.Л., Шорманов В.К., Ракова Т.В. Распределение нимодипина в организме теплокровных животных // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 108–111. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16094

Bibliographic reference:

Kvachakhiya LL, Shormanov VK, Rakova TV. Raspredelenie nimodipina v organizme teplokrovnykh zhivotnykh [Distribution of nimodipine in the organism of warm-blooded animals]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:108-111. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16094. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 61:007

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ МИЕЛОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ

О.В. ПЕНЗИН, С.Л. ШВЫРЁВ, Т.В. ЗАРУБИНА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организаций и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Добролюбова, д. 11, Москва, 127254, Россия*

Аннотация. В данной работе представлены результаты внедрения ранее разработанной прогностических модели для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при химиотерапевтическом лечении солидных злокачественных новообразований. Прогностическая модель включала в себя 4 регрессионных функции для прогнозирования ключевых миелотоксических осложнений: постцитостатической анемии, тромбоцитопении, нейтропении и общей лейкопении. В мае 2015 г. прогностическая модель была встроена в автоматизированное рабочее место врача-онколога в медицинской информационной системе «Асклепиус», развернутой в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 департамента здравоохранения города Москвы». Была показана сравнимость и репрезентативность собранной проспективной выборки (4049 пациентов, получивших 22750 курсов химиотерапии) для анализа результатов внедрения прогностической модели миелотоксичности. С помощью ROC-анализа была показана устойчивость всех 4 прогностических функций на проспективной выборке. При сравнении массивов данных было показано статистическое значимое ($p<0,001$) снижение доли пациентов, имевших хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности, на 6,7% с уровня 34,0% (с января 2011 г. по апрель 2015 г.) до 27,3% (с мая 2015 г. по май 2017 г.) после внедрения автоматизированной оценки риска этих осложнений при планировании каждого очередного курса лечения.

Ключевые слова: прогностическая модель, миелотоксические осложнения, химиотерапия, злокачественные новообразования.

Актуальность. Токсическое действие противоопухолевых препаратов на кроветворение в красном костном мозге (миелотоксичность), приводящее к развитию анемии и периферических цитопений (тромбоцито-, лейко- и нейтропении) – это наиболее распространенный и клинически значимый побочный эффект системного химиотерапевтического лечения. Для большинства противоопухолевых препаратов миелотоксичность является дозолимитирующим нежелательным эффектом химиотерапии (ХТ).

Прогнозирование возможных миелотоксических осложнений очередного курса ХТ является важной задачей, решение которой позволило бы врачу онкологу принять меры по их предупреждению или минимизации негативных последствий посредством назначения дополнительных препаратов сопроводительной терапии, своевременной коррекции схемы или дозы химиотерапевтических препаратов.

Существующие научные работы по оценке риска развития и прогнозированию миелотоксических осложнений можно разделить на две условные группы в соответствии с их дизайном:

– «Широкие исследования» анализируют множество схем лечения для различных злокачест-

венных новообразований (ЗНО), предоставляют общие и универсальные критерии для оценки рисков миелотоксичности, которые можно преобразовать в простые балльные шкалы. Однако при решении задачи о прогнозе для конкретного пациента они могут оказаться недостаточно специфичными, предоставив результат о «промежуточном» риске осложнения [8,10].

– «Узконаправленные исследования» проводятся в отношении пациентов с определенными схемами лечения и/или нозологиями ЗНО. Как правило, они проводятся на меньших выборках, чем исследования из первой группы, но описывают узкоспециализированные модели с более высокой прогностической точностью. Для их расчета требуются отдельные специализированные приложения, что ограничивает возможность их интеграции в медицинские информационные системы медицинской организации (МИС МО) и снижает возможности их применения врачом-онкологом в рутинной практике [2,9,12].

В обеих группах исследований, как правило, прогнозируется риск токсичности на весь период лечения или только на несколько первых курсов, без

возможности его уточнения для каждого конкретного курса химиотерапии. В тоже время современные клинические рекомендации [3,6] указывают на необходимость осуществлять пересчет уровня риска на момент планирования каждого очередного курса лечения для выбора тактики профилактики и контроля выраженной миелотоксичности.

Ранее коллективом авторов была разработана прогностическая модель для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений для каждого очередного курса при различных режимах системной противоопухолевой ХТ у больных солидными ЗНО [4,5]. Модель была создана с помощью бинарной логистической регрессии и включает в себя четыре прогностические функции: для прогноза токсической анемии, тромбоцитопении, нейтропении и общей лейкопении.

В полученной прогностической модели для всех функций используется 30 переменных-предикторов: 16 курсовых доз химиопрепараторов, приведенных на m^2 площади поверхности тела (Этопозид, Оксалиплатин, Карбоплатин, Цисплатин, Доцетаксел, Паклитаксел, Митомицин, Эпиреубицин, Бевацизумаб, Фторурацил, Циклофосфамид, Капецитабин, Ифосфамид, Иринотекан, Блеомицин, Доксорубицин), 7 показателей гематологического исследования (Тромбоциты, Лейкоциты, Доля нейтрофилов от всех лейкоцитов, Лимфоциты, Эритроциты, Гематокрит, Средний объем эритроцита), данные о лейко- и нейтропении на предыдущем курсе лечения, стадия основного заболевания, пол и возраст пациента, порядковый номер курса ХТ, отметка о химиолучевой терапии. Половина предикторов (15 из 30) используется, как минимум в 2 регрессионных функциях.

Лучшая прогностическая способность была отмечена у регрессионных функций с меньшим количеством предикторов (10, 10, 19, 13 соответственно): для постцитостатической анемии чувствительность (*Se*) составила 90,1%, специфичность (*Sp*) – 79,9%, для тромбоцитопении *Se*=89,6%, *Sp*=70,5%, для нейтропении *Se*=70,0%, *Sp*=60,2% и для общей лейкопении *Se*=80,9%, *Sp*=70,0% [4].

Цель исследования – анализ результатов внедрения данной прогностической модели оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений на проспективном массиве пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение по поводу солидных ЗНО.

Материалы и методы исследования.

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ») с января 2011 по май 2017 года. Все клинические и лабораторные данные

были получены с помощью обезличенной выгрузки из базы данных (БД) МИС МО «Асклепиус», используемой в учреждении. Схема сбора данных и формирования выборок приведена на рис. 1.

Для всех выборок исследования проводился сплошной отбор информации о проведенных курсах химиотерапевтического лечения, соответствующих следующим условиям включения в исследование [4]:

- Полнота и корректность заполнения электронных медицинских документов: Плана лечения и Протокола химиотерапии. При наличии пропусков в этих клинических данных курсы химиотерапевтического лечения не включались в исследование.

- Наличие в электронной медицинской карте пациента результатов двух клинических анализов крови, выполненных за неделю до начала каждого курса ХТ и в течение двух недель после его окончания. При отсутствии данных протокол исключался из исследования.

- Основной диагноз – гистологически подтвержденные солидные ЗНО с точно установленными локализациями за исключением гемобластозов, первично множественных ЗНО и опухолей *in situ*. Таким образом, основной диагноз должен был быть представлен в диапазоне кодов МКБ10: C00-C75.

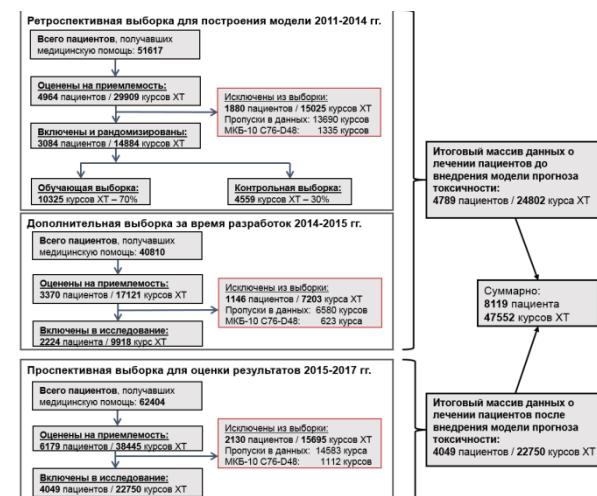


Рис. 1. Сбор данных для исследования. Формирование выборок и массивов данных до и после внедрения прогностической модели

Дополнительно, для оценки дальнейшего потенциала для улучшения прогностической модели в выборках было желательным наличие биохимического анализа сыворотки до начала очередного курса ХТ (пропуски в данных для его показателей не корректировались и не заполнялись).

Ретроспективная выборка для построения прогностической модели формировалась за период с января 2011 по январь 2014 года. За это время в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» лечебную и консультативную медицинскую помощь как в стационарных, так и в амбулаторных условиях получили 51617 пациентов, 4964 из которых в итоге было проведено

химиотерапевтическое лечение (29909 курсов). После применения критерии включения в исследование выборка составила 3084 пациента и 14884 курса ХТ. Данные биохимического анализа сыворотки до введения препаратов были доступны для 13779 курсов ХТ.

Для проведения моделирования ретроспективная выборка была рандомизированно разделена на обучающую выборку 10325 курсов ХТ (70%), на которой строились регрессионных функции, и контрольную выборку 4559 курсов ХТ (30%), на которой созданные функции проходили валидацию.

За время исследования и разработок прогностической модели с января 2014 по май 2015 года в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» лечебную и консультативную медицинскую помощь получили еще 40810 пациентов, 3370 из которых в итоге проводилось химиотерапевтическое лечение (17121 курса ХТ). После применения критерии включения в исследование была сформирована дополнительная ретроспективная выборка, включившая 2224 пациента, получивших 9918 курс ХТ (биохимические показатели сыворотки были доступны для 8309 курсов).

Ретроспективная (2011-2014 гг.) и дополнительная (2014-2015 гг.) выборки сформировали итоговый массив данных о лечении пациентов до внедрения модели прогноза токсичности, содержащий сведения о химиотерапевтическом лечении 4789 пациентов, получивших 24802 курсов ХТ. Это важно для обеспечения непрерывности оценки результатов терапии, так как химиотерапевтическое лечение длительное и может состоять из нескольких курсов, в течение которых будут нарастать токсические эффекты. В полученном объединенном массиве количество уникальных пациентов оказалось несколько меньше суммы по выборкам за счет пациентов, получавших лечение в оба периода наблюдений.

После внедрения прогностической модели в мае 2015 года, было начато накопление проспективного массива, данных продлившееся по май 2017 года. За это время лечебную и консультативную медицинскую помощь получили еще 62404 пациента, 6179 из которых в итоге проводилось химиотерапевтическое лечение (38445 курсов ХТ). После применения критерии включения в исследование была сформирована проспективная выборка, включившая 4049 пациентов, получивших 22750 курсов ХТ (биохимические показатели сыворотки были доступны для 18201 курса).

На проспективной выборке была проведена оценка эффективности созданной прогностической модели, а также проверены изменения дискриминационной способности каждой из четырех регрессионных функций, входящих в модель.

Суммарно для работы были проанализированы данные о лечении 8119 пациентов, получивших 47552 курса химиотерапии с января 2011 года по май 2017 года. Поскольку лечение ЗНО длительное, и некоторая часть пациентов (719 человек, получив-

ших 5668 курсов в проспективной выборке) проходила химиотерапию и до, и после внедрения прогностической модели в мае 2015 года.

Единичным наблюдением (строкой выборки) являлся срез показателей пациента на момент прохождения очередного курса ХТ – таким образом, на каждого пациента могло приходится несколько строк в выборке. Для анализа накопительных эффектов токсичности в выборке в качестве предикторов присутствовали порядковый номер текущего курса ХТ лечения, а также анамнестические признаки о наличии токсичности на предшествующих курсах.

Статистическая обработка данных велась в среде *IBM SPSS Statistics 21*. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Для оценки результатов внедрения созданной в работе прогностической модели проводилось сравнение частот развития осложнений до и после внедрения прогностической модели с помощью критерия Хи-квадрат.

Сравнение дискриминационной способности регрессионных функций прогностической модели на ретроспективном и проспективном массивах данных проводились с помощью построения ROC-кривых (*Receiver Operator Characteristic curve*) и сравнения показателя площади под кривой, *AUROC* (*Area Under Receiver Operating Characteristic*)

Результаты и их обсуждение. Важным вопросом для оценки результатов использования созданной прогностической модели являлись представительность и сравнимость распределений пациентов в сформированных по критериям включения массивах данных о лечении пациентов до и после внедрения.

Характеристика половозрастного состава пациентов в исследовании представлена в табл. 1. Во всех выборках исследования женщины составляли около 60% пациентов, перевес в количестве проведенных курсов ХТ был более выраженным: пациенты-женщины получили около 65% курсов лечения. Возрастные характеристики пациентов на момент прохождения очередного курса ХТ также сопоставимы между собой между всеми 3 выборками.

Среди основных диагнозов, по поводу которых проводилась химиотерапия, во всех выборках исследования преобладают злокачественные новообразования молочной железы, различных отделов толстой кишки желудочно-кишечного тракта, яичника, легких. Всего для кодирования основных заболеваний пациентов, включенных в ретроспективную выборку исследования, были использованы 197 различных шифров диагнозов по МКБ-10, представляющих 60 трехзначных рубрик из 69, представленных в диапазоне C00–C75. Подробнее распределение пациентов по наиболее распространенных нозологиям ЗНО представлено в табл. 2.

Таблица 1

Половозрастная характеристика пациентов, включенных в выборки исследования

Характеристика группы	Ретроспективная выборка		Дополнительная выборка		Проспективная выборка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Количество пациентов	1297 (42%)	1787 (58%)	889 (40%)	1335 (60%)	1628 (40%)	2421 (60%)
Количество курсов ХТ	5295 (36%)	9589 (64%)	3440 (35%)	6478 (65%)	7905 (35%)	14845 (65%)
Возраст пациентов на момент проведения курса ХТ:						
Среднее	56,5	55,7	59	56,0	59,4	56,5
Минимум	17	16	18	18	18	17
Максимум	96	86	85	84	83	88
Процентили	25 50 75	51 58 63	49 57 64	54 60 65	49 61 66	49 58 64

Таблица 2

Распределение пациентов по наиболее распространенным нозологиям основного заболевания

Нозологическая форма основного заболевания	Ретроспективная выборка	Дополнительная выборка	Проспективная выборка
ЗНО молочной железы: C50	631 (20%)	528 (24%)	1019 (25%)
ЗНО толстой кишки: C18,C19,C20	539 (17%)	462 (21%)	835 (21%)
ЗНО желудка: C16	332 (11%)	223 (10%)	399 (10%)
ЗНО легких: C34	273 (9%)	199 (9%)	358 (9%)
ЗНО яичника: C56	258 (8%)	173 (8%)	279 (7%)
ЗНО поджелудочной железы: C25	135 (4%)	80 (4%)	155 (4%)
ЗНО гортани: C32	109 (4%)	40 (2%)*	90 (2%)
ЗНО пищевода: C15	68 (2%)	55 (2%)	84 (2%)
ЗНО мочевого пузыря: C63	68 (2%)	45 (2%)	68 (2%)
Прочие нозологии ЗНО: C00–C75	671 (22%)	419 (19%)	762 (19%)

Следует отметить, что структура заболеваемости не имеет существенных отличий между ретроспективной, дополнительной и проспективной выборками – совпадают их ранги по распространённости в каждой из выборок и наблюдается незначительная вариация долей между выборками. В табл. 2 звездочкой «*» отмечен единичный случай нарушения ранга для ЗНО гортани в дополнительной выборке массива данных до внедрения прогностической модели.

Структура заболеваемости определяет возможные схемы их лечения. При построении прогностической модели в 14884 курсах ХТ ретроспективной выборки было обнаружено 316 различных сочетаний международных непатентованных наименований (МНН) химиопрепараторов. Распределение частоты встречаемости в выборке для них неоднородное, так схема FOLFOX (Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил) встретилась в 1922 протоколах, в то время как более двухсот сочетаний химиопрепараторов встречались менее чем в 10 курсах. Если расположить сочетания препаратов от часто встречаю-

щихся к редким, то получается распределение с выраженной асимметрией влево, где основное количество курсов химиотерапии приходится на 12 часто использующихся схем. Таким же образом распределены частоты применяемых схем лечения и в дополнительной, и в проспективной выборках – те же 12 схем лечения покрывают 56% курсов проведенной химиотерапии, а на оставшиеся 44% курсов лечения приходится несколько сотен сочетаний химиопрепараторов. Частоты использования наиболее распространенных схем ХТ приведены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение курсов химиотерапевтического Лечения по наиболее распространенным схемам

Схема химиотерапии. (МНН действующих веществ расположены в алфавитном порядке)	Ретроспективная выборка		Дополнительная выборка		Проспективная выборка	
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля
FOLFOX (Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил)	1922	13%	1133	11%	1712	8%
FOLFIRI (Иринотекан, Кальция фолинат, Фторурацил)	1671	11%	1011	10%	1705	7%
monotP (Паклитаксел)	849	6%	861	9%	4563*	20%*
DCF+FOL (Доцетаксел, Кальция фолинат, Фторурацил, Цисплатин)	731	5%	247	2%	69	0%
GC (Гемцитабин, Карбоплатин)	653	4%	260	3%	479	2%
FOLFIRINOX (Иринотекан, Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил)	647	4%	512	5%	885	4%
PG (Гемцитабин, Цисплатин)	530	4%	269	3%	457	2%
monoP (Цисплатин)	433	3%	274	3%	820	4%
VinoG (Винорельбин, Гемцитабин)	412	3%	131	1%	305	1%
FOLFOX+Be (Бевасизумаб, Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил)	407	3%	130	1%	177	1%
CT (Карбоплатин, Паклитаксел)	396	3%	617	6%	1223	5%
VinoCap (Винорельбин, Капецитабин)	369	2%	126	1%	281	1%
Итого по 12 рассмотренным схемам:	9020	61%	5571	56%	12676	56%

Важно отметить ключевое отличие проспективной выборки: резко возросшую частоту использования монотерапии паклитакселом (схема *monoP*, отмеченная звездочкой «*» в табл. 3) – частота выросла с 6-9% в массиве данных до внедрения, до 20% в проспективной выборке. Такое увеличение числа курсов связано с внедрением в клиническую практику режима еженедельных введений паклитаксела в течение 12 курсов ХТ (вместо использовавшегося ранее режима проведения 4 курсов каждые три недели), для которого была показана высокая эффективность, хорошая переносимость и возможность использования как у больных метастатическим раком молочной железы, так и в адьювантных программах при ранних формах заболевания [1,7,11] курсов в проспективной выборке относятся именно

к монотерапии ЗНО молочной железы (в ретроспективной выборке таких курсов было 3%; 476 из 14884). Данная выраженная диспропорция была учтена при анализе результатов внедрения модели.

В то же время, необходимо рассмотреть применение стимуляторов костномозгового кроветворения (миелопоэза): рекомбинантных эритропоэтинов и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Данные препараты могут применяться для первичной (до проведения очередного курса ХТ) и вторичной профилактики миелотоксических осложнений, снижая частоту их возникновения, продолжительность и глубину снижения соответствующих гематологических показателей [3,6].

В табл. 4 представлены частоты использования применявшихся у пациентов вошедших в исследование стимуляторов миелопоэза. В целом, стимуляторы, использовались редко. Чаще всего применялся Г-КСФ Филграстим (3,5%-6,1% – курсом), другие стимуляторы кроветворения: Пэгфилграстим, Ленограстим, Дарбэпостин- α , Эпоэтин- β , Эпоэтин- α применялись в рамках единичных курсов (суммарно около половины процента в каждой выборке). Значительного увеличения частот применения стимуляторов миелопоэза в проспективной выборке не было.

Таблица 4

Частоты использования препаратов в рамках курсов химиотерапевтического лечения

Применявшиеся стимуляторы миелопоэза (МНН препаратов)	Ретроспективная выборка		Дополнительная выборка		Проспективная выборка	
	Кол-во	Частота	Кол-во	Частота	Кол-во	Частота
Филграстим	516	3,5%	522	5,3%	1391	6,1%
Ленограстим	0	0,0%	0	0,0%	7	0,0%
Пэгфилграстим	0	0,0%	0	0,0%	2	0,0%
Дарбэпостин- α	27	0,2%	29	0,3%	14	0,1%
Эпоэтин- β	13	0,1%	5	0,1%	12	0,1%
Эпоэтин- α	2	0,0%	10	0,1%	60	0,3%

На рис. 2 приведены графики ROC-кривых для сравнения дискриминационной способности всех четырех полученных регрессионных функций между собой и случайному бинарному классификатором, отображенными на графике диагональной опорной линии. Все четыре разработанные регрессионные функции для прогнозирования миелотоксических осложнений показали ожидаемое незначительное снижение (от 2 до 5 сотых) на проспективной выборке, однако по-прежнему демонстрируют хорошие и удовлетворительные (для прогноза нейтропении) дискриминационные способности.

Чувствительность и специфичность регрессионных функций на проспективной выборке также несколько снизилась: для постцитостатической анемии чувствительность (Se) составила 86,4%, специфичность (Sp) – 79,4%; для тромбоцитопении $Se=84,0\%$, $Sp=70,3\%$; для нейтропении $Se=67,2\%$, $Sp=60,2\%$ и для общей лейкопении $Se=74,4\%$, $Sp=68,7\%$. Уменьшение

суммы чувствительности и специфичности ($Se+Sp$) составило от 3 до 8 процентов.

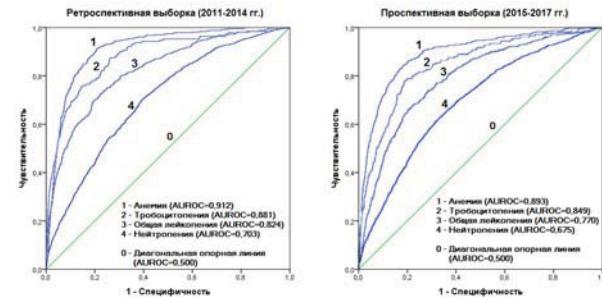


Рис. 2. ROC-кривые для функций прогноза миелотоксических осложнений химиотерапии, построенные на данных ретроспективной и проспективной выборок

Итоговый результат внедрения оценивался по изменению доли пациентов, имевших хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности за все время лечения в МГОБ 62. Для обеспечения непрерывности оценки ретроспективная и дополнительная выборка были объединены в единый массив, описывающий результаты лечения 4789 пациентов до внедрения прогностической модели с января 2011 по май 2015 года.

Количество пациентов с хотя бы одним эпизодом тяжелой миелотоксичности в периоды до и после внедрения прогностической модели представлены в табл. 5. Снижение количества пациентов с тяжелой миелотоксичностью с 34,0% до 27,3% после внедрения автоматизированной оценки риска в МИС МО является статистически значимым (критерий $\chi^2=45,954$; число степеней свободы $df=1$; $p<0,001$).

Таблица 5

Количество пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью до и после внедрения автоматизированной оценки риска

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Массив до внедрения 01.2011-04.2015		Массив после внедрения 05.2015-05.2017	
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля
Не было	3163	66,0%	2945	72,7%
Была токсичность	1626	34,0%	1104	27,3%
Всего пациентов	4789	100%	4049	100%

Для подтверждения эффективности внедренной прогностической модели были дополнительно исследованы частоты тяжелой миелотоксичности после исключения из выборок всех курсов с хорошо переносимым режимом еженедельной монотерапией паклитакселом, который намного чаще применялся в период после внедрения прогностической модели. Результаты сравнения представлены в табл. 6. Без учетов курсов с монотерапией паклитакселом сохранилось снижение количества пациентов с хотя бы одним эпизодом тяжелой миелотоксичности, при таком варианте подсчета 5,9% с 33,9% до 28,0% после внедрения автоматизированной оценки риска. Сни-

жение также является статистически значимым (критерий $\chi^2=33,745$; число степеней свободы $df=1$; $p<0,001$).

Таблица 6

Количество пациентов с развивающейся тяжелой миелотоксичностью до и после внедрения автоматизированной оценки риска – курсы лечения с монотерапией паклитакселом исключены

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Массив до внедрения 01.2011-04.2015		Массив после внедрения 05.2015-05.2017	
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля
	Не было	3098	66,1%	2694
Была токсичность	1591	33,9%	1049	28,0%
Всего пациентов	4689	100%	3743	100%

Выводы. Была показана сравнимость и представительность собранной проспективной выборки (4049 пациентов, получивших 22750 курсов химиотерапии) для анализа результатов внедрения в автоматизированное рабочее место врача-онколога про-

гностической модели миелотоксичности.

С помощью ROC-анализа была показана устойчивость всех 4 регрессионных функций, входящих в прогностическую модель, на проспективной выборке с небольшим снижением их дискриминационной способности (от 2 до 5 сотых единиц площади под ROC-кривой). Уменьшение суммы чувствительности и специфичности регрессионных функций составило от 3 до 8 процентных пунктов.

При сравнении массивов данных было показано статистическое значимое ($p<0,001$) снижение доли пациентов с хотя бы одним эпизодом тяжелой миелотоксичностью на 6,7% с уровня 34,0% до 27,3% после внедрения автоматизированной оценки риска в МИС МО.

Таким образом, удалось подтвердить выдвиннутое в первоначальном исследовании [4,5] предположение о возможности построения обобщенной модели для прогнозирования миелотоксичности, использующей курсы дозы отдельных химиопрепараторов, вместо трудно выполнимого моделирования для каждой из существующих схем химиотерапии или нозологии злокачественных новообразований.

RESULTS OF IMPLEMENTATION IN THE CLINICAL PRACTICE THE PROGNOSTIC MODEL FOR ASSESSING THE RISK DEVELOPMENT OF MIELOTOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

O.V. PENZIN, S.L. SHVYREV, T.V. ZARUBINA

The Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov Str. 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract. This work presents the results of the introduction of previously developed predictive model for assessing the risk of developing severe myelotoxic complications in chemotherapy treatment of solid malignant neoplasms. The model included 4 prognostic functions for key myelotoxic complications: post-cytostatic anemia, thrombocytopenia, neutropenia, and general leukopenia. In May 2015, this predictive model was built into the automated workplace of the oncologist in the medical information system "Asklepius" deployed to the Moscow City Oncological Hospital number 62 of the Department of Public Health of Moscow. Comparability and representativeness of the collected prospective sample (4 049 patients who received 22 750 courses of chemotherapy) were shown to analyze the results of the introduction of the predictive model of myelotoxicity. Using ROC analysis, the stability of all 4 prognostic functions was shown in a prospective sample. Comparison of the data sets showed a statistically significant ($p <0.001$) decrease by 6.7% the proportion of patients who had at least one episode of severe myelotoxicity from 34.0% (period: January 2011 to April 2015) to 27.3% (period: May 2015 to May 2017) after the implementation of an automated assessment of the risk of these complications in the planning of each next course of treatment.

Key words: predictive model, myelotoxic complications, chemotherapy, cancer, malignant neoplasms.

Литература/References

1. Артамонова Е.В. Дозо-интенсивные режимы введения паклитаксела в химиотерапии раннего и метастатического рака молочной железы // Онкогинекология. 2014. № 3. С. 4–10 / Artamonova EV. Dozo-intensivnye rezhimy vvedeniya paklitaksela v khimioterapii rannego i metastaticheskogo raka molochnoj zhelezы [Dose-intensive regimens of paclitaxel administration in chemotherapy of early and metastatic breast cancer]. Onkoginekologiya. 2014;3:4-10. Russian.

2. Даценко П.В., Подольский П.Н., Панышин Г.А., Сотников В.М., Боженко В.К. Факторы риска гематологической токсичности и многопараметрический анализ показателей периферической крови при лимфоме Ходжкина (часть 2): модель гематологической токсичности // Вестник РНЦРР Минздрава России. 2009. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v9/papers/datsenko2_v9.htm (дата обращения: 18.02.2018) / Dacenko PV, Podol'skij PN, Pan'shin GA, Sotnikov VM, Bozhenko VK. Faktory riska gema-

tologicheskoy toksichnosti i mnogoparametricheskij analiz pokazatelej perefiricheskoy krovi pri limfome KHodzhkina (chast' 2): model' hematologicheskoy toksichnosti [Risk factors for hematological toxicity and multiparametric analysis of peripheral blood parameters in Hodgkin's lymphoma (part 2): hematological toxicity model]. Vestnik RNCRR Minzdrava Rossii [internet]. 2009[cited 2018 Feb 18]. Russian. Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v9/papers/datsenko2_v9.htm.

3. Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. Практические рекомендации рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017. № 3, спецвыпуск 2. С. 458–465 / Orlova RV, Gladkov OA, Zhukov NV, Kopp MV, Koroleva IA, Larionova VB. Prakticheskie rekomendacii rekommendacii po lecheniyu anemii pri zlokachestvennykh novobrazovaniyah [Practical recommendations for the treatment of

anemia in malignant neoplasms]. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO. 2017;3(specvypusk 2):458-65. Russian.

4. Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Прогнозирование тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний на основе клинических и лабораторных данных // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С. 67–75. DOI: 10.12737/21751 / Penzin OV, SHvyrev SL, Zarubina TV. Prognozirovaniye tyazhelykh mielotoksicheskikh oslozhnenij khimioterapevticheskogo lecheniya onkologicheskikh zabolевanij na osnove klinicheskikh i laboratornykh dannykh [Prediction of severe myelotoxic complications of chemotherapy treatment of cancer on the basis of clinical and laboratory data]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2016;3:67-75. DOI: 10.12737/21751. Russian.

5. Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В., Сагайдак В.Б. Использование кодификатора LOINC при построении прогностической модели для оценки риска токсических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения // Врач и информационные технологии. 2013. № 3. С. 30–37 / Penzin OV, SHvyrev SL, Zarubina TV, Sagajdak VV. Ispol'zovanie kodifikatora LOINC pri postroenii prognosticheskoy modeli dlya otsenki riska toksicheskikh oslozhnenij v khode khimioterapevticheskogo lecheniya [Use of the LOINC codifier in the construction of a prognostic model to assess the risk of toxic complications during chemotherapy]. Vrach i informacionnye tekhnologii. 2013;3:30-7. Rusian.

6. Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Лунин В.В., Манзюк Л.В. Практические рекомендации рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2015. № 4, спецвыпуск. С. 342–349 / Snegovoj AV, Kagoniya LM, Kononenko IB, Larionova VB, Lunin VV, Manzyuk LV. Prakticheskie rekommendacii po naznacheniyu koloniestimuliruyushchikh faktorov s cel'yu profilaktiki razvitiya febril'noj neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh [Practical recommendations for the appointment of colony stimulating factors to prevent the development of Feb-rile neutropenia in cancer patients]. Zlokachestvennye opukholi. 2015;4(specvypusk):342-9. Russian.

7. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Копп М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. Практические ре-

комендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2015. № 4, спецвыпуск. С. 99–115 / Stenina MB, Vladimirova LYU, Gladkov OA, Kopp MV, Koroleva IA, Malygin SE. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka molochnoj zhelez [Practical recommendations for drug treatment of breast cancer]. Zlokachestvennye opukholi. 2015;4(specvypusk):99-115. Russian.

8. Barrett-Lee P., Ludwig H., Birgegard G. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey // Oncology. 2006. № 70(1). P. 34–48 // Barrett-Lee P., Ludwig H., Birgegard G. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. Oncology. 2006;70(1):34-48.

9. Chen K Z.X., Deng H. Clinical predictive models for chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients: a validation study // PLoS ONE. 2014. T. 9, № 6. P. e96413 / Chen K ZX, Deng H. Clinical predictive models for chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients: a validation study. PLoS ONE. 2014;9(6):e96413.

10. Lyman G.H., Kuderer N.M., Crawford J., Wolff D.A., Culakova E., Poniewierski M.S., Dale D.C. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy // Cancer. 2011. Vol. 117, №9. P. 1917–1927 / Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer. 2011;117(9):1917-27.

11. Sparano J.A., Zhao F., Martino S., Ligibel J.A., Perez E.A., Saphner T., Wolff A.C., Sledge G.W. Jr., Wood W.C., Davidson N.E. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer // N Engl J Med. 2015. № 33. P. 2353–2360 / Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;33:2353-60.

12. Ziepert M., Schmits R., Trümper L. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma // Ann Oncol. 2008. Vol. 19(4). P. 752–762 / Ziepert M, Schmits R, Trümper L. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2008;19(4):752-62.

Библиографическая ссылка:

Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 112–118. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061.

Bibliographic reference:

Penzin OV, Shvyrev SL, Zarubina TV. Rezul'taty vnedreniya v klinicheskuyu praktiku prognosticheskoy modeli dlya otsenki riska razvitiya mielotoksicheskikh oslozhnenij khimioterapii [Results of implementation in the clinical practice the prognostic model for assessing the risk development of mielotoxic complications of chemotherapy]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1: 112-118. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061. Russian.

УДК: 535.015 +57.087.1 + 004.418

DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16098

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ОПТОАКУСТИЧЕСКОГО СИГНАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

Д.А. КРАВЧУК, И.Б. СТАРЧЕНКО

ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» ИНЭП, ул. Шевченко, д. 2, корп. «Е», г. Таганрог, 347922, Россия

Аннотация. Рассмотрена возможность использования оптоакустических методов при воздействии лазера *Nd: YAG* с длиной волны 1064 нм для оценки уровня агрегации эритроцитов в крови человека. С этой целью было проведено 2D-моделирование с агрегированными образцами крови, содержащими модели эритроцитов, представляющими собой сферические поглотители оптического сигнала. При воздействии оптического излучения на жидкость содержащую поглотители сферической формы, тем самым они подвергаются термоупругим расширениям и генерируют ультразвуковые колебания, изучая которые можно определить свойства этих поглотителей их размеры и количество. В работе разработана математическая модель агрегации эритроцитов методом гексагональной упаковки. Рассчитан средний радиус кластеров для количественного определения среднего размера агрегата. Разработана модель формирования оптоакустического сигнала от модельных образцов крови с агрегированными эритроцитами, для изучения того, как будет изменяться амплитуда оптоакустического сигнала и спектр мощности в зависимости от уровня агрегации эритроцитов. В результате моделирования установлено, что амплитуда оптоакустического сигнала возрастает с увеличением уровня агрегации и снижается частота спектральной мощности сигнала. Проведенные исследования в области оптоакустики являются продолжением исследований направленных на создание оптоакустического цитометра.

Ключевые слова: оптоакустический сигнал, агрегация, эритроциты, спектральная плотность мощности, лазер.

Введение. Известно, что агрегация эритроцитов (АЭ) может служить диагностическим параметром для ряда патологий. При патологиях может возникать так называемый «гиперагрегационный синдром», при котором эритроциты аномально быстро и прочно агрегируют. Изменение АЭ при патологиях связывают в основном с изменением концентрации белков плазмы крови и, в меньшей степени, с изменением свойств самих эритроцитов.

Рассмотрим воздействие лазерного излучения *Nd: YAG* с длиной волны 1064 нм на математическую модель агрегированных эритроцитов при фиксированном гематокrite. Ранее в [3,5,8] была разработана модель формирования отклика оптоакустического сигнала от одиночного эритроцита и была смоделирована математическая модель формирования оптоакустического сигнала (ОАС) в результате воздействия лазерного излучения на модельные образцы крови с учетом изменения гематокрита. Было отмечено, что уровень ОА сигнала монотонно возрастал по мере увеличения концентрации эритроцитов. Амплитуда спектральной мощности ОАС возрастала с увеличением количества источников формирования оптоакустического сигнала, что позволяет определять уровень гематокрита. В этой работе рассмотрим формирование ОАС от агрегированных эритроцитов, разработаем метод упаковки эритроцитов в кластеры различного размера и при различных уровнях агрегации.

Теоретические сведения. Волновое уравнение для давления, создаваемого при поглощении оптического лазерного излучения при условии термоизоляции можно записать в виде [1,6]:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial H}{\partial t}, \quad (1)$$

где β – коэффициент изобарного теплового расширения, C_p – теплоемкость, v_s – скорость звука в об-

ласти действия лазера, H – тепловая энергия.

Пусть оптическое излучение интенсивности I_0 распространяется вдоль оси x , то функция нагрева $H(x,t) = \mu I_0 e^{-\omega t}$. Здесь μ – коэффициент оптического поглощения освещенной среды, ω – частота модуляции оптического луча.

Можно получить аналитические решения уравнения (1) для некоторых простых форм (цилиндра, сферы и т. д.) при использовании соответствующих граничных условий [1,3,5,8,9,11].

Предположим, что сферические поглотители освещались лазерным излучением с постоянной интенсивностью независимо от их пространственного положения и все многократные рассеяния светового пучка пренебрежимо малы, а также, ультразвуковые волны, генерируемые светопоглощающими сферическими частицами, не взаимодействуют друг с другом. При этих предположениях поле давления ОАС, создаваемое совокупностью поглощающих сфер, можно записать в виде линейной суперпозиции сферических волн, испускаемых отдельными источниками, поле давления от времени принимает вид:

$$p_f^s(\tau) \approx \frac{i\mu\beta F v_s^2}{2\pi C_p (r/a)} \int_{-\infty}^{\infty} dq \left[\frac{\sin q - q \cos q}{q \left[(1-\rho) \left(\frac{\sin q}{q} \right) - \cos q + i\rho v_s \sin q \right]} \right] e^{-iq\tau} \sum_{n=1}^N e^{-ik_f r_n}. \quad (2)$$

где безразмерная частота определяется как $q = \omega a/v_s$, a – радиус поглощающей сферы, k_f – волновое число в жидкой среде для волны давления с частотой ω и определяется выражением $k_f = \omega/v_f$. Аналогично, безразмерные величины $\rho = \rho_s/\rho_f$ и $v = v_s/v_f$ представляют собой отношения плотности и скорости звука соответственно. Индексы s и f используются для обозначения свойств поглотителя и окружающей жидкой среды соответственно. Суммарный член в приведенном выше уравнении учитывает интерференцию волн давления, генерируемых сферическими источ-

никами, распределенными в пространстве. При этом r_n – вектор положения n -й частицы и содержит N источников ОАС. Здесь k_f определяет направление наблюдения [9].

Материалы и методы исследования. Зададимся размерами агрегируемого кластера и фиксированной величиной гематокрита. Модельные исследования будем проводить для образцов крови при 40% -ном гематокрите и при различных условиях кластеризации или агрегации и исследуем полученный ОА сигнал. Уровень гематокрита выбран 40%, потому что он близок к нормальному уровню гематокрита 45% в нормальной крови человека [10].

Следующий шаг заключался в том, чтобы найти пространственные положения случайно распределенных, хорошо разделенных изотропных кластеров одинакового размера в пределах размеров образца ткани в периодических граничных условиях с использованием того же алгоритма. Количество ячеек было позиционировано с использованием гексагональной упаковки для каждого кластера.

После этого были выбраны координаты центра круга, расположенного в центральной области этой прямоугольной области. Координаты центров других кругов регистрировались в соответствии с их расстояниями относительно этой контрольной точки для формирования таблицы поиска. Следующим шагом было нахождение координат требуемого количества кругов, прикрепленных к кластеру и помещение их относительно центра кластера. Затем находим координаты окружностей относительно центра кластера. Координаты этих окружностей относительно начала кластера необходимы для вычисления уравнения (2), и их можно получить, суммируя координаты этих кругов и центра кластера. Точно так же координаты окружностей, связанных с другими кластерами, были преобразованы в систему координат кластеров. Круги, не принадлежащие какому-либо кластеру, были размещены в пределах образца при неперекрывающихся условиях с другими кругами. Таким образом, были получены пространственные распределения неперекрывающихся, изотропных и идентичных кластеров, содержащих неперекрывающиеся ячейки. Кроме того, для каждого агрегирующего условия был рассчитан средний радиус вращения кластеров для количественного определения среднего размера кластера. Радиус вращения кластера R_g определяли, используя квадрат расстояний ячеек от центра кластера. Численные значения R_g были получены для всех кластеров, связанных с реализацией ткани, и среднее значение было вычислено впоследствии. Кроме того, неагрегированные эритроциты не рассматривались для оценки среднего радиуса агрегации кластеров.

Алгоритм моделирования, реализованный здесь, был способен генерировать компактные кластеры. В неагрегированном состоянии осталось лишь несколько клеток в имитируемых тканевых конфигурациях, имитирующих агрегированные образцы крови. Например, для самого высокого со-

стояния кластеризации с $R_g=16,06$ мкм, 99,74% сформированных кластеров и 0,26% клеток остались в неагрегированном состоянии (рис. 1).

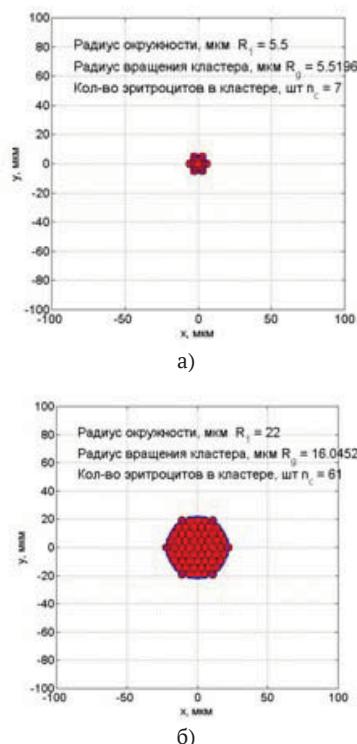


Рис. 1. Агрегированные эритроциты:
а) в кластере 7 агрегированных эритроцитов.
б) в кластере 61 агрегированный эритроцит

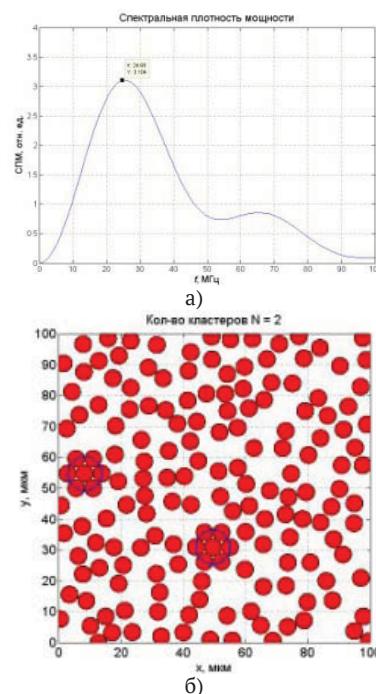


Рис. 2. Спектральная плотность мощности агрегированных эритроцитов (рис. а). Количество эритроцитов в кластере $N=7$, радиус агрегата $R_g=5.51$ мкм. Не агрегированных эритроцитов 154. Процент агрегации 8,3% (двумерная реализация образца ткани, рис. б)

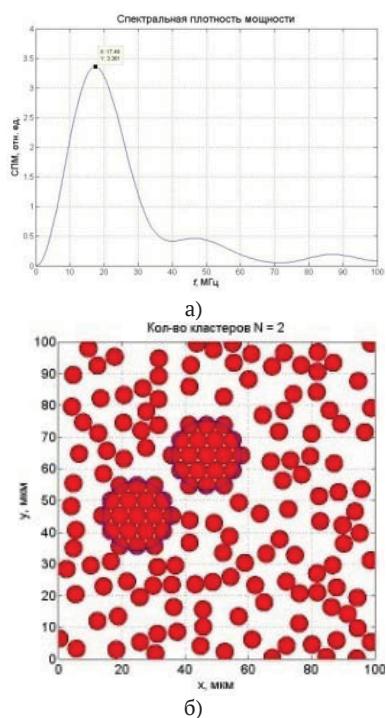


Рис. 3. Спектральная плотность мощности агрегированных эритроцитов (рис. а). Количество эритроцитов в кластере $N=19$, радиус агрегата $R_g=8.99$ мкм. Количество не агрегированных эритроцитов 130. Процент агрегации 22,6%. (рис. б)

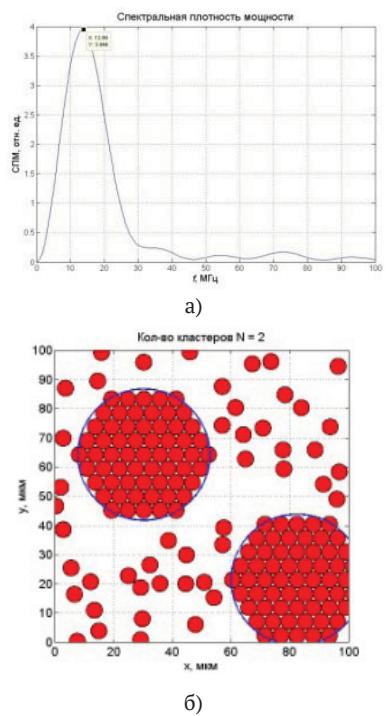


Рис. 4. Спектральная плотность мощности агрегированных эритроцитов (рис. а). Количество эритроцитов в кластере $N=61$, радиус агрегата $R_g=16.06$ мкм. Количество не агрегированных эритроцитов 47. Процент агрегации 73%.

%. (двумерная реализация образца ткани, рис. б)

Предполагалось, что клетки были в сходных биофизических и биохимических условиях, которые, в свою очередь, позволили считать числовые значения физических параметров (β , C_p и μ) одинаковыми для всех ячеек, поэтому эти параметры (β , C_p и μ и F) считались константами [11]. Эритроциты находились в интересующей области 100 на 100 мкм, для создания условия агрегации при моделировании реализаций двумерной ткани. Для каждого случая было смоделировано 200 случаев ткани, представляющих возможные конфигурации тканей, и вычислены с помощью уравнения (2). Интеграцию в (2) в каждой временной точке оценивали численно с использованием метода трапеций и рассчитанное давление ОАС было комплексным количеством. Кривая ОАС была получена из реальных частей данных временного ряда давления ОАС, а огибающая сигнала была определена из соответствующих величин, по которым были рассчитаны спектральные плотности мощности сигнала (рис. 2-4).

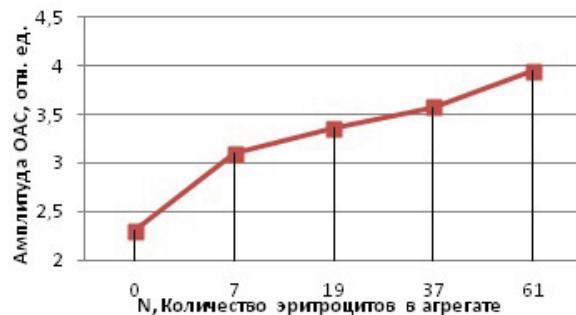


Рис. 5. Амплитуда ОАС в зависимости от размеров агрегата и количества эритроцитов в нем

Заключение. Представленная модель использовалась для изучения того, как амплитуда ОА сигнала и спектр мощности будут изменяться в зависимости от уровня агрегации эритроцитов. Было отмечено, что амплитуда ОА сигнала возрастает с увеличением уровня агрегации и уменьшается частота сигнала с увеличением размеров агрегата. Рассчитанная модель позволяет сделать вывод о возможности регистрации уровня агрегации эритроцитов в крови с помощью оптоакустического эффекта возникающего в результате воздействия лазерного излучения с длинной волны 1064 нм на модельные образцы клеток. Тем не менее, в разработанной модели пока не учитывался ряд факторов, таких как эффекты потока, ширина полосы ультразвукового приемного преобразователя и т. д.), которые могут влиять на чувствительность предлагаемой модели. После уточнения всех этих факторов, модель может быть скорректирована для измерения уровней агрегации эритроцитов, связанных с широким спектром патологий, а также после проведения экспериментальных измерений с помощью универсального лазера LIMO 100-532/1064-U на основе Nd:YAG [5,8,13].

Полученные результаты дополняют математическую модель, рассчитанную ранее в [1,3,4,13] для не агрегированных эритроцитов, в которой было установлена возможность подсчета количества эритроцитов в зависимости от уровня гематокрита. Полученные данные при моделировании показывают, что оценка

уровня агрегации эритроцитов в крови человека с использованием методов ОА-спектроскопии возможна на достаточно высоком уровне. Проведенные исследования в области оптоакустики позволяют продолжить работу над созданием оптоакустического цитометра.

MATHEMATICAL MODEL OF THE FORMATION AN OPTOACOUSTIC SIGNAL FOR EVALUATING THE LEVEL OF ERYTHROCYTE AGGREGATION

D.A. KRAVCHUK, I.B. STARCHENKO

Southern Federal University INEP, Shevchenko Str., 2, building E, Taganrog, 347922, Russia

Abstract. The possibility of using the optoacoustic methods under the influence of Nd: YAG laser with a wavelength of 1064 nm is examined to assess the level of erythrocyte aggregation in human blood. To this end, 2D modeling was carried out with aggregated blood samples containing models of erythrocytes, which are spherical absorbers of the optical signals. Under the influence of optical radiation on the liquid containing absorbers of spherical shape, thereby they undergo thermo-elastic expansions and generate ultrasonic vibrations, studying which one can determine the properties of these absorbers in their sizes and amounts. The mathematical model of erythrocyte aggregation of the hexagonal packing method has been developed. The average radius of clusters is calculated for the quantitative determination of the average size of the aggregate. A model for the formation of an optoacoustic signal from model blood samples with aggregated erythrocytes has been developed to study how the amplitude of the optoacoustic signal and the power spectrum will vary depending on the level of aggregation of red blood cells. As a result of the simulation it was established that the amplitude of the optoacoustic signal increases with the level of aggregation and the frequency of the spectral power of the signal decreases. The research carried out in the field of optoacoustics is a continuation of the research aimed at creating an optoacoustic cytometer.

Key words: optoacoustic signal, aggregation, erythrocytes, spectral power density, laser.

Литература / References

1. Кравчук Д.А. Аналитический результат генерации оптоакустических волн для сферических поглотителей в дальнем поле. Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона». 2017. Т. 47. №4. URL: ivdon.ru/magazine/archive/n4y2017/4436 / Kravchuk DA. Analiticheskij rezul'tat generacii optoakusticheskikh voln dlya sfericheskikh poglotitelej v dal'nem pole [Analytical result of generation of optoacoustic waves for spherical absorbers in the far field]. EHlektronnyj nauchnyj zhurnal «Inzhenernyj vestnik Doma» [internet]. 2017;47(4). Russian. Available from: ivdon.ru/magazine/archive/n4y2017/4436.

2. Кравчук Д.А. О методе моделирования оптоакустических сигналов от источников сферической формы на примере эритроцитов // Качество и жизнь. 2017. №4. С. 78–80 / Kravchuk DA. O metode modelirovaniya optoakusticheskikh signalov ot istochnikov sfericheskoy formy na primere ehritrocitov [About the method of modeling of optoacoustic signals from sources of spherical shape for example, red blood cells]. Kachestvo i zhizn'. 2017;4:78-80. Russian.

3. Кравчук Д.А. Применение оптоакустических методов в биомедицинских исследованиях // Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона». 2017. №4. URL: http://www.ivdon.ru/magazine/archive/n4y2017/4484 / Kravchuk DA. Primenenie optoakusticheskikh metodov v biomedicinskikh issledovaniyah [Application of optoacoustic methods in biomedical research]. EHlektronnyj nauchnyj zhurnal «Inzhenernyj vestnik Doma» [internet]. 2017;4. Russian. Available from: http://www.ivdon.ru/magazine/archive/n4y2017/4484.

4. Кравчук Д.А. Система проточной лазерной диагностики жидкостей при генерации оптоакустического сигнала на рассеивателях сферической формы // Качество и жизнь. 2017. №4. С. 74–78 / Kravchuk DA. Sistema protochnoj lazernoj diagnostiki zhidkostej pri generacii optoakusticheskogo

go signala na rasseivatelyah sfericheskoy formy [System of flow laser diagnostics of liquids during generation of optoacoustic signal on spherical scatterers]. Kachestvo i zhizn'. 2017;4:74-8. Russian.

5. Кравчук Д.А. Теоретические исследования генерации оптоакустических волн в жидкости цилиндрическими поглотителями // Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона». 2017. Т. 46. №3. URL: ivdon.ru/magazine/archive/N3y2017/4350 ISSN 2073-8633 / Kravchuk DA. Teoreticheskie issledovaniya generacii optoakusticheskikh voln v zhidkosti cilindricheskimi poglotitelyami [Theoretical studies of generation of optoacoustic waves in liquid by cylindrical absorbers]. EHlektronnyj nauchnyj zhurnal «Inzhenernyj vestnik Doma» [internet]. 2017;46(3). Russian. Available from: ivdon.ru/magazine/archive/N3y2017/4350 ISSN 2073-8633.

6. Кравчук Д.А. Экспериментальные исследования и моделирование процесса генерации оптоакустических волн // Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона». 2017. Т. 45. № 2. URL: ivdon.ru/magazine/ archive/n2y2017/4234 / Kravchuk DA. EHksperimental'nye issledovaniya i modelirovanie processa generacii optoakusticheskikh voln [Experimental studies and modeling of the process of generation of optoacoustic waves]. EHlektronnyj nauchnyj zhurnal «Inzhenernyj vestnik Doma» [internet]. 2017;45(2). Russian. Available from: ivdon.ru/magazine/archive/n2y2017/4234.

7. Старченко И.Б., Кравчук Д.А., Кириченко И.А. Прототип оптоакустического лазерного цитометра // Медицинская техника. 2017. №5. С. 4–7 / Starchenko IB, Kravchuk DA, Kirichenko IA. Prototip optoakusticheskogo lazernogo citomera [Prototype of optoacoustic laser cytometer]. Medicinskaya tekhnika. 2017;5:4-7. Russian.

8. Diebold G.J. Photoacoustic monopol'e radiation:

Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions. in Photoacoustic Imaging and Spectroscopy, edited by L. V. Wong. Taylor & Francis Group, LLC, London, 2009. P. 3–17 / Diebold GJ. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions. in Photoacoustic Imaging and Spectroscopy, edited by L. V. Wong. Taylor & Francis Group, LLC, London; 2009.

9. Meiselman H. J. Red blood cell aggregation: 45 years being curious // Biorheology. 2009. Vol. 46. P. 1–19 / Meiselman HJ. Red blood cell aggregation: 45 years being curious. Biorheology. 2009;46:1-19.

10. Saha Ratan K., Kolio's M.C. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells // The Journal of the Acoustical Society of America. 2011. Vol. 129, № 5. P. 2935–2943 / Saha Ratan K., Kolio's MC. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells. The Journal of the Acoustical Society of America. 2011;129(5):2935-43.

11. Savery D., Cloutier G. Effect's of red blood cell clustering and anisotropy on ultrasound blood backscatter: A Monte

Carlo study // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. 2005. Vol. 52. P. 94–103 / Savery D, Cloutier G. Effect's of red blood cell clustering and anisotropy on ultrasound blood backscatter: A Monte Carlo study. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. 2005;52:94-103.

12. Starchenko I.B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype // Biomedical Engineering. 2018. Vol. 51, No. 5, P. 308–312. / Starchenko IB, Kravchuk DA, Kirichenko IA. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype. Biomedical Engineering. 2018;51(5):308-12.

13. Zhang H.F., Maslov K., Sivaramakrishnan M., Stoica G., Wang L.V. Imaging of hemoglobin oxygen saturation variations in single vessels in vivo using photoacoustic microscopy // Appl. Phys. Lett. 2007. Vol. 90. P. 1–3 / Zhang HF, Maslov K, Sivaramakrishnan M, Stoica G, Wang LV. Imaging of hemoglobin oxygen saturation variations in single vessels in vivo using photoacoustic microscopy. Appl. Phys. Lett. 2007;90:1-3.

Библиографическая ссылка:

Кравчук Д.А., Старченко И.Б. Математическая модель формирования оптоакустического сигнала для оценки уровня агрегации эритроцитов // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 119–123. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16098.

Bibliographic reference:

Kravchuk DA, Starchenko IB. Matematicheskaya model' formirovaniya optoakusticheskogo signala dlya otsenki urovnya agregatsii eritroцитov [Mathematical model of the formation an optoacoustic signal for evaluating the level of erythrocyte aggregation]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:119-123. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16098. Russian.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ КЛАССИФИКАЦИИ ИСПЫТУЕМЫХ, ВОСПРОИЗВОДЯЩИХ ЗРИТЕЛЬНЫЕ ОБРАЗЫ С РАЗЛИЧНОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬЮ

М.А. МЕРКУЛОВА, М.М. ЛАПКИН, Р.А. ЗОРИН

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

Аннотация. Статья посвящена изучению возможности использования кластерного анализа в решении вопросов классификации испытуемых воспроизводить зрительные образы с различной результативностью в условиях дефицита времени для обработки зрительной информации и при изменении информированности испытуемых о результатах деятельности. В исследованиях добровольно принимали участие 142 испытуемых обоего пола в возрасте от 18 до 20 лет. Моделирование целенаправленной деятельности осуществляли при помощи аппаратно-программного психофизиологического комплекса «Мнемотест». В статье представлены данные исследований двух поведенческих моделей: с фиксированным временем экспозиции зрительного образа (5000 мсек.) без обратной связи и с таким же фиксированным временем экспозиции зрительного образа с обратной связью. Представленные в статье данные показали, что метод кластерного анализа является информативным для решения вопросов связанных с классификацией испытуемых воспроизводящих зрительные образы с различной результативностью. Кроме того, использование кластерного анализа в динамике системогенеза целенаправленного поведения по воспроизведению зрительных образов, при изменении условий его осуществления (уменьшение времени экспозиции зрительного образа, обогащение информации обратных связей о результатах деятельности) позволяет выявлять наиболее значимые характеристики деятельности, отражающие ее результативность.

Ключевые слова: кластерный анализ, вопросы классификации, результативность целенаправленной деятельности, воспроизведение зрительных образов, обратная связь.

Актуальность. Исследование причин неодинаковой результативности целенаправленной деятельности человека на различных поведенческих моделях является актуальным направлением в физиологии труда, физиологии спорта, дифференциальной психофизиологии [2,4-6,12,13]. Одной из важнейших методических задач указанного направления является формирование однородных групп испытуемых по различным выбранным критериям: внешним характеристикам их целенаправленной деятельности, личностным особенностям, «физиологической стоимости» поведения [1,2,8,14]. Формирование однородных групп сравнения позволяет снизить дисперсию изучаемых признаков, повысить репрезентативность полученных данных, с меньшими временными и финансовыми затратами провести планируемые исследования. Одним из подходов в решение данной задачи является использование математических процедур кластерного анализа, позволяющего корректно решать вопросы классификации изучаемых явлений [7,9].

Цель исследования – апробация кластерного анализа для решения вопросов классификации испытуемых с различной результативностью целенаправленной деятельности, связанной с воспроизведением зрительных образов.

Материалы и методы исследования. В исследованиях добровольно принимали участие 142 испытуемых обоего пола в возрасте от 18 до 20 лет. На подготовительном этапе со всеми испытуемыми подписывались информированное согласие на участие в исследованиях.

При моделировании целенаправленной деятельности человека применяли тестовую микропроцессорную систему «Мнемотест», которая позволяла

предъявлять испытуемому зрительные образы различной степени сложности и в различных контролируемых по времени режимах. На специальном пульте испытуемому предъявляли тестовый зрительный образ (ЗО), состоящий из светящихся и несветящихся элементов, расположенных на поле размером 8x8 элементов. Каждый ЗО предъявляли на некоторое время экспозиции, в течение которого необходимо было запомнить расположение светящихся элементов (этап экспозиции, см. рис. 1). Для метода M_1 время экспозиции ЗО не было ограничено и задавалось самим испытуемым, а для метода M_2 оно было фиксированным и составляло 5000 мс. После выключения светящихся элементов матрицы на этапе воспроизведения испытуемый должен был его воспроизвести, нажимая специальным щупом на те элементы матрицы, свечение которых он запомнил на этапе экспозиции.

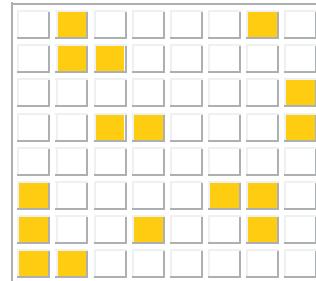


Рис. 1. Схема пульта испытуемого с вариантом предъявляемого зрительного образа

На этапе воспроизведения были установлены режимы без обратной связи (методики M_1 и M_2). В этом случае после подачи звукового сигнала, являющегося пусковым для этапа воспроизведения, на

матрице ответов отсутствовали какие-либо световые стимулы (матрица погашена). Правильным ответом являлось нажатие на элемент матрицы, соответствующий светящемуся на этапе экспозиции, неправильным – нажатие на элемент, соответствующий не светящемуся. Оценить правильность своих ответов в этой ситуации испытуемые не могли.

В режимах с обратной связью – методики $M_1(\text{ОС})$ и $M_2(\text{ОС})$ – каждый ответ воспроизводился в виде свечения в поле матрицы, если ответ был правильным. Неправильно нажатые элементы матрицы не светились, но регистрировались прибором как ошибочные. В этой связи испытуемый имел возможность оценить правильность своих ответов и внести корректизы.

По окончании обследования комплекс вычислял показатели, представленные в табл. 1 в столбце «Показатели».

После сведения данных в таблицы в целом по выборке проводили их обработку с изучением внутри- и межгрупповых свойств методами вариационной статистики [15]. Для решения вопросов классификации с выделением однородных групп использовали метод кластерного анализа [9,11]. Кластерный анализ проводился методом K -средних для разделения испытуемых на однородные группы на основе статистических показателей их целенаправленной деятельности при воспроизведении ЗО. Для показателей деятельности при воспроизведении ЗО в группах испытуемых использовались средние значения (M), медиана (Me), значение нижнего и верхнего квартеля (LQ и UQ) и стандартная ошибка средней ($\pm m$). Различия между средними значениями показателей воспроизведения ЗО оценивали как с помощью критерия t -Стьюарта, так и при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни (Z). Значимыми считались различия при уровне $Pd < 0,05$.

Данные обрабатывались с помощью модулей систем *Microsoft Office 97*, *Microsoft Excel Stadia 7.1/prof. 10*, *Statistica 10.0*.

Результаты и их обсуждение. Как показали исследования первого этапа (33 испытуемых обоего пола) в условиях неограниченного времени экспозиции ЗО (методика M_1) статистические характеристики деятельности испытуемых существенным образом не отличались и практически все участники исследованийправлялись с поставленной задачей (табл. 1).

В исследованиях с подключением ОС возрастало количество правильных ответов как без фиксации времени экспозиции ЗО (M_1), так и с фиксацией времени экспозиции СО (M_2) (табл. 1). В первом случае количество правильных ответов возрастало с $10,32 \pm 0,44$ до $12,81 \pm 0,43$ ($Pd < 0,001$). Во втором с $6,98 \pm 0,25$ до $10,19 \pm 0,47$ ($Pd < 0,001$). Обращает на себя внимание факт, что одновременно с этим при реализации обеих методик имело место увеличение общего количества ответов испытуемых и нарастание количества ошибочных ответов.

Таблица 1

Статистические характеристики деятельности испытуемых при воспроизведении ЗО без обратной связи (M_1 и M_2) и с обратной связью ($M_1(\text{ОС})$ и $M_2(\text{ОС})$)

Показатели	M_1 $M \pm m$ (n=33)	$M_1(\text{ОС})$ $M \pm m$ (n=33)	M_2 $M \pm m$ (n=33)	$M_2(\text{ОС})$ $M \pm m$ (n=33)
Количество правильных ответов	$10,3 \pm 0,44$	$12,8 \pm 0,43^{**}$	$6,98 \pm 0,25$	$10,19 \pm 0,47$
Дисперсия правильных ответов	$2,18 \pm 0,18$	$1,47 \pm 0,2^{**}$	$1,77 \pm 0,15$	$1,82 \pm 0,21$
Количество ошибок	$3,54 \pm 0,46$	$5,93 \pm 1,11^*$	$4,45 \pm 0,43$	$9,14 \pm 1,62^{**}$
Дисперсия ошибок	$2,16 \pm 0,18$	$2,77 \pm 0,46$	$1,76 \pm 0,15$	$3,11 \pm 0,38^{**}$
Всего ответов	$13,86 \pm 0,2$	$18,43 \pm 1,1^{**}$	$11,43 \pm 0,5$	$22,66 \pm 2^{**}$
Дисперсия ответов	$1,5 \pm 0,41$	$2,74 \pm 0,44^*$	$1,72 \pm 0,19$	$3,7 \pm 0,42^{**}$
Время экспозиции (с.)	$53,12 \pm 6,9$	$36,24 \pm 3,31^*$	–	–
Дисперсия времени экспозиции (с.)	$14,9 \pm 2,83$	$10,58 \pm 1,07$	–	–
Время воспроизведения (с.)	$37,1 \pm 3,05$	$36,98 \pm 3,08$	$18,1 \pm 1,55$	$27,88 \pm 3,14^*$
Дисперсия времени воспроизведения (с.)	$11,0 \pm 1,18$	$11,05 \pm 2,19$	$5,48 \pm 0,77$	$7,92 \pm 1,29$
Время между реакциями (с.)	$2,25 \pm 0,18$	$1,68 \pm 0,12^{**}$	$1,33 \pm 0,12$	$1,28 \pm 0,16^*$
Дисперсия времени между реакциями (с.)	$3,03 \pm 0,28$	$1,88 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,2$	$1,23 \pm 0,16$

Примечание: * – $Pd < 0,05$; ** – $Pd < 0,001$

Сопоставление статистических показателей деятельности испытуемых при воспроизведении зрительных образов, разделенных на группы по половому признаку, существенных отличий не выявило [10].

Анализ полученных результатов показал, что представленные данные характеризуются достаточно значительными показателями вариабельности (высокой дисперсией), что говорит о неоднородности изучаемой выборки. Эти факты и послужили основанием для формирования задачи деления испытуемых на относительно однородные группы по критериям их деятельности. Для повышения репрезентативности показателей кластерного анализа с учетом деления испытуемых на группы количество обследуемых было увеличено до 109 человек. Результаты кластерного анализа при воспроизведении испытуемыми ЗО с фиксированным временем экспозиции без обратной связи представлены в табл. 2 и на рис. 2 (первые три показателя без расширения в названии ОС).

В условиях повышения информированности испытуемых о результатах воспроизведения зрительных образов (режим ОС) у ряда испытуемых возрасла результативность деятельности, что отражалось в увеличении количества ответов, количества правильных выборов и одновременно относительному увеличению ошибочных выборов. При этом отмечалось, как правило, нарастание вариабельности изучаемых показателей, что отражалось в нарастании дисперсии изучаемых выборок (табл. 1). В этих условиях применение кластерного анализа позволяет выделить 2 относительно однородные группы испытуемых, характеризующихся определенными показателями результативности при воспроизведении

ЗО (табл. 3 и рис. 2).

При этом ведущим показателем результативности, так же как и в серии с ограничением времени экспозиции ЗО, являлось количество ошибочных выборов. Однако наряду с этим, вторым значимым показателем выделенных кластеров являлось количество правильных выборов – табл. 3 и рис. 2 (показатели с расширением в названии ОС).

Таблица 2

Деление испытуемых на кластеры при воспроизведении ЗО с фиксированным временем их экспозиции без обратной связи

№ п/п, показатели	№ кластера, количество наблюдений	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
1. Количество правильных выборов	Кластер 1 n=68	6,3	5,6	7,0
2. Количество ошибок	Кластер 1 n=68	2,8	1,6	3,6
3. Время между реакциями	Кластер 1 n=68	1,3	0,9	1,6
4. Количество правильных выборов	Кластер 2 n=41	6,2	5,2	7,0
5. Количество ошибок	Кластер 2 n=41	5,8	5,2	7,0
6. Время между реакциями	Кластер 2 n=41	1,2	0,9	1,6
U_{1-4} U_{2-5} U_{3-6}		1366,0 0,0 1330,0		
Z_{1-4} Z_{2-5} Z_{3-6}		0,172 -8,717 0,394		
Pd_{1-4} Pd_{2-5} Pd_{3-6}		0,863 0,000 0,694		

Примечание: кластер 1 (68 человек) можно обозначить как результативный; кластер 2 (41 человек) как низкорезультативный; различия достоверны по числу ошибок (выше в кластере 2) при сходном числе правильных выборов и среднем времени между реакциями

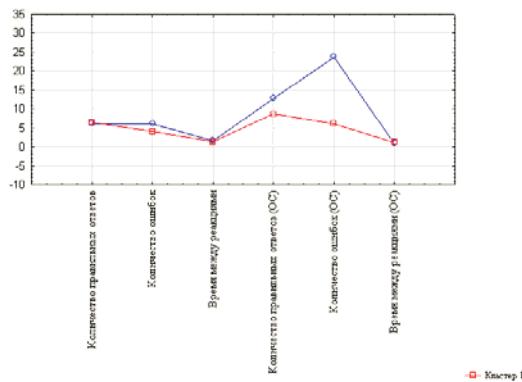


Рис. 2. Результаты деления испытуемых на кластеры при воспроизведении ЗО с фиксированным временем их экспозиции без обратной связи и с обратной связью (ОС) (кластер 1 – группа низко результативных испытуемых, кластер 2 – группа высоко результативных испытуемых)

Таблица 3

Деление испытуемых на кластеры при воспроизведении ЗО с фиксированным временем их экспозиции и с обратной связью

№ п/п, показатели	№ кластера, количество наблюдений	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
1. Количество правильных выборов	Кластер 1 n=64	8,2	7,4	10,0
2. Количество ошибок	Кластер 1 n=64	4,6	2,6	8,2
3. Время между реакциями	Кластер 1 n=64	1,1	0,8	1,4
4. Количество правильных выборов	Кластер 2 n=40	10,1	8,2	12,5
5. Количество ошибок	Кластер 2 n=40	9,5	6,7	16,8
6. Время между реакциями	Кластер 2 n=40	1,0	0,9	1,3
U_{1-4} U_{2-5} U_{3-6}		832,5 664,0 1250,5		
Z_{1-4} Z_{2-5} Z_{3-6}		-2,9866 -4,1125 -0,0609		
Pd_{1-4} Pd_{2-5} Pd_{3-6}		0,00282 0,00004 0,06090		

Примечание: кластер 1 (64 человека) можно обозначить как результативный; кластер 2 (40 человек) как низкорезультативный; различия достоверны по количеству правильных выборов и ошибок (выше в кластере 2) при сходном числе времени между реакциями

Таким образом, представленные в настоящей статье данные, демонстрируют, что кластерный анализ позволяет успешно решать вопросы классификации испытуемых с неодинаковой результативностью деятельности, в частности при воспроизведении зрительных образов. Это, в свою очередь, может служить отправным пунктом для формирования относительно однородных групп испытуемых при моделировании у них различных форм целенаправленной деятельности и изучения особенностей ее системной организации. Данное положение по применению кластерного анализа для решения вопросов классификации и выявления причин различной успешности их деятельности в целом совпадает с имеющимися выводами в работах других авторов [6]. Кроме того, использование данного метода позволяет быстро и эффективно выявить испытуемых с различной успешностью решения когнитивных задач [2], а также вопросов классификации неврологических больных, характеризующихся различным течением заболевания и различной степенью их курбельности [2,3].

Выводы:

1. Метод кластерного анализа является информативным для решения вопросов связанных с классификацией испытуемых воспроизводящих зрительные образы с различной результативностью.

Использование кластерного анализа в динамике системогенеза целенаправленного поведения по воспроизведению зрительных образов, при изменении условий его осуществления (уменьшение времени экспозиции зрительного образа, обогащение

информации обратных связей о результатах деятельности), позволяет выявлять наиболее значимые характеристики деятельности, отражающие ее результативность.

THE USE OF CLUSTER ANALYSIS FOR THE SOLUTION OF THE QUESTIONS ON CLASSIFICATION OF SUBJECTS, TO PLAY DVDS.-DASHA VISUALIZATIONS WITH DIFFERENT PERFORMANCE

M.A. MERKULOVA, M.M. LAPKIN, R.A. ZORIN

Ryazan State Acad. Pavlov Medical University, Vysokovoltnaya Str., 9, Ryazan, 390026, Russia, e-mail: lapkin_rm@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the study of the possibility of using cluster analysis in solving the issues of classification of subjects to reproduce visual images with different effectiveness in terms of time deficit for processing visual information and changing the awareness of subjects about the results of activity. 142 subjects of both sexes aged 18 to 20 years voluntarily participated in the research. Modeling purposeful activities carried out with the help of hardware and software psychophysiological complex "Mnemotest". The article presents the data of two behavioral models: with a fixed exposure time visual images (5000 msec.) without feedback and with the same fixed exposure time visual images with without feedback. The presented data showed that the method of cluster analysis is informative for solving the problems related to the classification of the subjects of reproducing zones with different results. In addition, the use of cluster analysis in the dynamics of the systemogenesis of targeted behavior for the reproduction of visual images, with the change of conditions for its implementation (reducing the exposure time of the visual image, enriching the information of feedbacks on the results of activity) allows to identify the most significant characteristics of activity, reflecting its effectiveness.

Key words: cluster analysis, classification issues, effectiveness of targeted activities, reproduction of visual images, feedback.

Литература / References

1. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 17–19 / Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuatsii i evo-lyutsii biosistem – ikh bazovye svoystva i kharakteristiki pri opisanii v ramkakh sinergeticheskoy paradigm [Fluctuation and evolution are the basic property of biosystem according to synergetic paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):17-9. Russian.
2. Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М. Показатели результативности деятельности у больных эпилепсией и их связь с течением заболевания // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 3. С. 66–73 / Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. Pokazateli rezultativnosti deyatelnosti u bolnyih epilepsiей i ih svyaz s techeniem zabolевaniya [Performance Indicators in patients with epilepsy and their relationship with the course of the disease]. Vestnik novyih meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(3):66-73. Russian.
3. Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М., Куликова Н.А. Особенности организации моторных систем и их влияние на результативность деятельности у здоровых лиц и больных эпилепсией // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102, № 8. С. 1002–1011 / Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM, Kulikova NA. Osobennosti organizatsii motornykh sistem i ikh vliyanie na rezultativnost deyatelnosti u zdorovykh lits i bolnykh epilepsiей [Features of the organization of motor systems and their impact on the performance of healthy individuals and patients with epilepsy]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2016;102(8):1002-11. Russian.
4. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения 14.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719 / Ivanov DV, Khadartsev AA, Fudin NA. Kletochnye tekhnologii i transkraniyal'naya elektrosti-mulyatsiya v sporte [Cell technologies and transcranial electrostimulation in sports]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 14];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
5. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология. СПб.: Питер, 2001. 464 с. / Ilyin EP. Differentsialnaya psihofiziologiya [Differential psychophysiology]. SPb.: Peter; 2001. Russian.
6. Карапес Р.П. Соотношение психодинамических характеристик и показателей функциональной латерализации в системной организации целенаправленного поведения человека при различных уровнях психоэмоционального напряжения: автореф. дис. канд. мед. наук. Рязань, 2009. 25 с. / Karapesh RP. Sootnoshenie psihodinamicheskikh harakteristik i pokazateley funktsionalnoy lateralizatsii v sistemnoy organizatsii tselenapravlennego povedeniya cheloveka pri razlichnyih urovnyah psihoerotsionalnogo napryazheniya: [The ratio of psychodynamic characteristics and indicators of functional lateralization in the system organization of purposeful human behavior at different levels of psycho-emotional stress] [dissertation]. Ryazan; 2009. Russian.
7. Клекка У.Р. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 184 с. / Klecka WR. Faktoriyiy, diskriminantnyiy i klasterniyiy analiz [Factorial, discriminant and cluster analysis]. Moscow: Finansyi i statistika; 1989. Russian.
8. Лапкин М.М., Карапес Р.П., Трутнева Е.А., Григоренко Т.М. Кластерный анализ, как метод оценки влияния личностных типологических характеристик на успешность деятельности человека // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2009. № 1. С. 141–147 / Lapkin MM, Karapesh RP. Trutnev EA, Grigorenko TM. Klasterniy analiz, kak metod otsenki vliyaniya lichnostnyih tipologicheskikh harakteristik na uspeshnost deyatelnosti cheloveka [Cluster analysis as a

method of assessing the influence of personality typological characteristics on the success of the activities of the person]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2009;1:141-7. Russian.

9. Леончик Е.Ю., Савастрю О.В. Кластерный анализ. Терминология, Методы, Задачи. Одесса: ОНУ им. И.И. Мечникова, 2007. 48 с. / Leonchik EYu, Savastru OV. Klasternyiy analiz. Terminologiya, Metodyi, Zadachi. Odessa: ONU im. I.I. Mechnikova; 2007. Russian.

10. Меркулова М.А., Лапкин М.М., Куликова Н.А. Взаимосвязь между индивидуальными особенностями нервной системы человека и результативностью воспроизведения зрительных образов // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2015. № 1. С. 52–61 / Merkulova MA, Lapkin MM, Kulikova NA. Vzaimosvyaz mezdu individualnymi osobennostyami nervnoy sistemy cheloveka i rezul'tativnostyu vospriozvedeniya zritelnyih obrazov [The relationship between the individual characteristics of the human nervous system and the effectiveness of visual reproduction]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2015;1:52-61. Russian.

11. Миркин Б.Г. Методы кластер-анализа для поддержки принятия решений: обзор. М.: Изд. дом Национального исследовательского университета "Высшая школа экономики", 2011. 88 с. / Mirkin BG. Metodyi klaster-analiza dlya podderzhki prinyatiya resheniy: obzor [methods of cluster analysis for decision support: review]. Moscow: Izd. dom Nationalnogo issledovatelskogo universiteta "Vysshaya shkola ekonomiki"; 2011. Russian.

12. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карапеса Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375. / KHadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG, Karapesa YUV, Morozova VI. Depressiya antistressovyh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa

nizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(2):371-5. Russian.

13. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Радчич И.Ю. Физиологические основы визуального восприятия при подготовке спортсменов с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 2. С. 17–20 / KHadarcov AA, Fudin NA, Radchich IYU. Fiziologicheskie osnovy vizual'nogo vospriyatiya pri podgotovke sportsmenov s pozicij sinergetiki [Physiological basis of visual perception in the preparation of athletes from the standpoint of synergetics]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2012;2:17-20. Russian.

14. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскринальной 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 / Tokarev AR, KHadarcov AA. Apparatno-programmnyj metod vyyavleniya professio-nogo stressa i vozmozhnost' ego korrekciyi metodom transkranial'noj elektrrostimulyacii (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.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbed3.24947719.

15. Халафян А.А . Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: Бином - Пресс, 2007. 512 с. / Halafian AA . Statistica 6. Statisticheskiy analiz danniyih [Statistica 6. Statistical analysis of data]. Moscow: Binom – Press; 2007. Russian.

Библиографическая ссылка:

Меркулова М.А., Лапкин М.М., Зорин Р.А. Использование кластерного анализа для решения вопросов классификации испытуемых, воспроизводящих зрительные образы с различной результативностью // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 124–128. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16209.

Bibliographic reference:

Merkulova MA, Lapkin MM, Zorin RA. Ispol'zovanie klasternogo analiza dlya resheniya voprosov klassifikacii ispytuemyih, vospriozvdyashchih zritel'nye obrazy s razlichnoj rezul'tativnost'yu [The use of cluster analysis for the solution of the questions on classification of subjects, to play dvds.-dasha visualizations with different performance]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:124-128. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16209. Russian.

ОБ ЭМЕРДЖЕНТНОСТИ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ И ИДЕЯХ УИЛЕРА (обзор научной литературы)

А.А. ХАДАРЦЕВ

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

Аннотация. В обзоре дана характеристика термина эмерджентность, под которым понимается наличие у системы свойств, не являющихся простой суммой составляющих эту систему элементов и подсистем, когда сумма клеток, функциональных систем, органов – не представляет собой человеческий организм, эту сложную систему (*complexity*), которая обладает новым качеством живой системы. Определена несводимость такой сложности к функционированию простых составляющих системы. Описан вклад в развитие науки, в частности представление принципа эмерджентности, Джоном Уилером, определившим эмерджентность, как физический закон. Он также связал природу наблюдателя (как центральной фигуры) с наблюдаемым, возможностью появления нового. Показаны особенности и несостоительность редукционизма. При отсутствии порядка в начальных условиях природа формирует порядок из хаоса, возникающего при эволюции системы. Приведен пример неустойчивости Бенара с самоорганизацией жидкости и установлением порядка в системе, а также реакции Белоусова-Жаботинского. Определены природные самоорганизующиеся структуры, значимость масштабирования, циклов обратной связи, локально-глобальных взаимодействий, вложенных иерархий, эмерджентность в биологии систем, в мышлении и сознании.

Ключевые слова: эмерджентность, *complexity*, редукционизм, хаос, масштабирование, самоорганизация, системы.

Понятие эмерджентности (от англ. *emergent* – внезапно появляющийся, возникающий) заключается в наличии у системы свойств, не являющихся простой суммой составляющих эту систему элементов, подсистем. Так, человеческий организм состоит из клеток, но простая сумма этих клеток, и даже функциональных систем, органов – не есть человеческий организм, как система. Ее свойства не сводятся к функционированию отдельных клеток и подсистем, а имеет новое качество, характеризующее жизнь живой системы. Вся природа и человек, как составная ее часть, обладает возрастающей сложностью.

Биологические законы, таким образом, не сводимы к физическим и химическим процессам. Социальные законы не сводимы к биологическим и экономическим законам. А законы информатики – не сводимы к математике и электронике. Понятие эмерджентности является значимым и в представлениях теории хаоса и самоорганизации систем, разрабатываемой Сургутской и Тульской научными школами [2-6].

Наиболее важный вклад в развитие этого понятия внесен Джоном Арчибальдом Уилером (англ. – *John Archibald Wheeler*, 1911-2008) – американским физиком-теоретиком, членом Национальной академии наук США (с 1952). Президент Американского физического общества в 1966 г., окончил Университет Джонса Хопкинса (1933), в 1933-1935 годах работал в Копенгагене с Нильсом Бором, в 1935-1938 годах – в университете Северной Каролины, с 1938 года – в Принстонском университете (с 1947 года – профессор). Уилер предложил такие научные термины, как квантовая пена, замедление нейтронов, а также широко используемые как в науке, так и в научной фантастике – «чёрная дыра» (англ. – *blackhole*) и «кротовая нора» (англ. – *wormhole*) и др. Всемирно известны его пионерские работы в ядерной физике, астрофизике, по развитию общей теории относительности, теории гравитации, космологии. Главной движущей силой прогресса

науки он считал конфликт идей, приводя в пример появление на научном горизонте квантовой механики, как итога несовместимости факта непрерывности излучения энергии и термодинамики. Он не признавал вечности и незыблемости законов природы и считал своим главным вкладом в физику введение понятия – *изменчивости*. Он считал эмерджентным само понятие физического закона, связав в наблюдениях над природой объекта и субъекта, наблюденного и наблюдателя. Такая связь в свое время являлась весьма радикальным представлением [Пол Дэвис в кн. 7, с. 3-19].

Философская концепция эмерджентности, как внезапного появления нового, – базируется на признании факта проявления новых свойств и принципов, которые не сводимы к явлениям более низкого уровня, на каждом уровне сложности физической системы. Даже полная теория взаимодействия частиц и полей не объясняет ни происхождения жизни, ни природу сознания, как и не объясняет явления турбулентности жидкостей. Тем не менее, со времен греческих атомистов существуют попытки объяснить сущность природы сведением явлений к элементарным составляющим. Такая убежденность в сводимости всего сущего является проявлением редукционизма, тормозящего развитие науки. Философия, психология, социология и теология – весьма подвержены редукционизму. Поэтому рассматривается даже вопрос эмерджентности моральной составляющей понятий добра и зла, присущих Вселенной. Уилер, включая свою интерактивную Вселенную наблюдателя, ставит его на центральное место в природе физической реальности [7].

С позиций редукционизма эмерджентность является комплексом явлений с незначительными признаками новизны, но не представляет собой ничего нового. Однако, процесс усложнения является фундаментальным вектором развития природы. Так, эмерджентность физических явлений подтверждается их квантовыми свойствами, химических – ди-

намикой молекулярных структур. История эволюции ведет в биологию завтрашнего дня с особыми законами *эмерджентности*. А восприятие, осознание, познание, как продукты деятельности мозга, – это эмерджентные явления, интегрирующие связи мозга и центральной нервной системы [9,17,33,34]. Уилер формулировал идею *эмерджентности*, как объединение отдельных компонентов, всегда ведущее к явлению большему, чем их простая сумма. Он приводил в качестве примера, что объединение множества молекул (не обладающих температурой и давлением) в вещество – ведет к появлению у вещества этих, ранее не имевших места, свойств. А само вещество может быть твердым, жидким или газообразным, но составляющие его молекулы такими свойствами не обладают. Говорить об эмерджентности можно лишь по истечении времени, достаточного для появления иных форм материи и их организации – с появлением новых свойств, новых типов поведения и взаимосвязей [25,30].

Отсутствие универсальной теории эмерджентности обусловлено множеством ее толкований, основанных на эмпирических признаках. Это эмерджентность – временная или пространственная; при переходе от простого к сложному; при возрастании уровня сложности, связанной с обработкой информации; при появлении новых физических, биологических, психологических свойств; при появлении новых принципов (степеней) внутренней организации – автокатализа, аутопоэза, контуров обратной связи и пр. В то же время, эмерджентность представляется более высоким уровнем организации материи, не сводимым к понятиям более низкого уровня [29].

Описание классических явлений в термодинамике требует считать их эмерджентным проявлением квантового мира. Сам переход от микро- к макроскопическому миру является эмерджентным [34].

Даже компьютерные симуляции клеточными автоматами на основе простых правил приводят к появлению сложных структур, поведение которых непредсказуемо и не вычисляемо и соответствует понятию эмерджентности [14,31]. То же отмечается при исследовании нейросетей, при использовании которых не используются какие-то обобщающие законы. Осуществляется построение случайных взаимосвязей между множеством факторов с образованием сети, на которую накладываются простые правила, которые моделируют отдельный изучаемый процесс, или функцию. При многократном повторении изучается степень обучаемости системы на выходе. При этом удается моделировать отдельные функции, иерархию систем, появление определенной новой структуры [1,14,32].

Создание сложных систем природой базируется не только на простых правилах. Природа способная формировать порядок из хаоса, при отсутствии порядка в начальных условиях, но возникающего при эволюции системы. Так, известен пример неустойчивости Бенара, когда жидкость произвольно самоорганизуется. Конвекция Бенара – пример эмерджентности, установления порядка в системе. При нагревании нижнего горизонтального слоя создается

тепловой поток к верхним слоям. При достижении определенной пороговой величины ограничивается теплопроводность к верхним слоям жидкости и возникают ячейки конвекции шестиугольной формы из-за самопроизвольной организации жидкости. В биохимическом метаболизме также отмечаются проявления эмерджентности. Наблюдается автокаталитизм, когда продукт метаболизма является необходимым для его же синтеза. Во время реакции Белоусова-Жаботинского биохимические процессы, исходно неупорядоченные, становятся организованными. Общим свойством таких диссипативных систем является их согласованность, когерентность. Взаимодействие между молекулами осуществляется всего на расстоянии 10^{-8} см, но структурирование системы создает впечатление, будто каждая составляющая ее молекула обладает информацией о целостной системе [16,18,24,26].

Предполагается, что эмерджентность законов упорядочения, самоорганизации – зависит от базовых физических и химических закономерностей, но не сводится к ним. В результате фазового перехода образуется коллективное автокаталитическое множество молекул. Эти процессы сопряжены с наличием значительного притока энергии из внешней среды [8,11,12,15,17]. Развитие генетики и экологии обусловило понимание роли самоорганизующейся сложности в природе.

Масштабирование играет важную роль в развитии макроструктур. Считается, что различные науки, представляющие иерархию эмерджентной сложности, возникают при скачках масштабов на три порядка. Так, изменение масштаба от молекул размежом в 1 Ангстрём до нейронов, измеряемых в микронах, и до центральной нервной системой в 1 м – обеспечивает рост структур, механизмов, взаимосвязей между частью и целым. Меняется также вычислительная оценка, применительно к этим системам. Поэтому для сложных систем, *complexity*, в настоящее время предлагается особая математика, предполагающая оценку в квазиатракторах [14,15].

По мнению Ф.Д. Клейтона, жизнедеятельность организмов вызывает изменения в окружающей среде, которая влияет на исходные связи, а сложные реакции этих организмов (результат внутренних изменений) приводят к еще большему изменению окружающей среды, и, соответственно, к ее воздействию на каждый организм [7, с. 523].

Внутрисистемные, взаимосвязанные между собой, контуры обратной связи – с высокой образуют глобальную структуру со свойством эмерджентности. Эмерджентное поведение системы влияет на поведение индивидов через обратную связь. При этом глобальная структура имеет свойства, которых нет у составляющих ее локальных частей. Непредсказуемость глобальных эффектов связана с высокой чувствительностью к начальным условиям, когда флуктуации около точки бифуркации усиливаются функционированием самой системы [17,20,28]. При образовании вложенных иерархий локально-глобальными структурами – появляется самый высокий уровень сложности, вызывающий в организ-

мых структурные изменения, обеспечивающие большие шансы на выживание и высокую пластичность. Это происходит при достаточном количестве дискретных подсистем [31]. Все эти факторы при эволюции экосистем и организмов обеспечивают так называемый комбинаторный взрыв. Все природные системы, являясь взаимодействующими сложными системами, образуют из них многоуровневую сеть взаимосвязей и зависимостей [13,22]. Системная биология выделяет разные уровни сетевой организации генов и белков – от генома, транскриптома, протеома и метаболома, до крупномасштабной их организации из вложенных функциональных модулей. Описываются такие сложные

большие сети, обеспечивающие слабую и сильную эмерджентность [7,21,23].

Самой сложной проблемой является человеческое сознание, которое также объясняется с позиций эмерджентности, как ее новый уровень и объект исследования. Подчеркивается возможность обучения адаптивных систем [10,19,27].

Заключение. Эмерджентность предусматривает появление новых вариантов структурной организации систем и их поведения. Обеспечивается разноуровневый подход к природе, обусловливается ее одновременная непрерывность и дискретность, что соответствует современным представлениям о физической природе мира.

ABOUT EMERGENCE IN LIVING SYSTEMS AND THE IDEAS OF WHEELER (review of scientific literature)

A.A. KHADARTSEV

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The review describes the term emergence, which refers to the presence of the system properties that are not a simple sum of the elements and subsystems that make up this system, when the sum of cells, functional systems, organs – is not a human body, this complex system (complexity), which has a new quality of a living system. The irreducibility of this complexity to the functioning of simple components of the system is determined. The contribution to the development of science, in particular the representation of the principle of emergence by John Wheeler, who defined emergence as a physical law, is described. He also connected the nature of the observer (as a Central figure) with the observed, the possibility of the emergence of a new one. The features and the failure of reductionism are determined. In the absence of order in the initial conditions, nature forms order from the chaos that arises in the evolution of the system. The review gives an example of the Benard instability with self-organizing liquid and the establishment of order in the system, and reactions of Belousov-Zhabotinsky. We determined natural self-organizing structures, the importance of scaling, feedback cycles, local-global interactions, nested hierarchies, emergence in the biology of systems, in thinking and consciousness.

Key words: emergence, complexity, reductionism, chaos, scaling, self-organization, systems.

Литература / References

1. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микроявления поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 15–18 / Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhaoiticheskogo povedeniya biosistem [Fundamentals of bioinformatic analysis of the dynamics microheating behavior of biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:15–8. Russian.

2. Еськов В.М., Еськов В.В., Вахмина Ю.В., Горбунов Д.В., Ильяшенко Л.К. Энтропия Шеннона в изучении стационарных режимов и эволюции complexity // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. 2017. № 3. С. 90–98 / Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Entropiya Shennona v izuchenii statcionarnykh rezhimov i evolyutsii complexity [Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity]. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309–17. Russian.

3. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вахмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем – complexity // Вестн. Моск. ун.-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2015. № 2. С. 62–73 / Es'kov VM, Es'kov VV, Gavri-lenko TV, Vakhmina YuV. Kinematika bio-sistem kak evolyutsiya: statsionarnye rezhi-my i skorost' dvizheniya slozhnykh sistem – complexity. Vestn. Mosk. un.-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2015;2:62–73. Russian.

4. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizi-

cheskie problemy v organizatsii dvizheniy s pozitsiy teorii khao-sa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of dvizheniy from the positions of the theory of chaos – of self-organizing]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182–8. Russian.

5. 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 / Es'kov VM, Filatova OE, Es'kov VV, Gavrilenco TV. Evolyutsiya ponyatiya gomeostaza: determinizm, stokhastika, khaos-samoorganizatsiya [Evolution of the concept of homeostasis: determinism, stochastic, chaos-self-organization]. Biophysika. 2017;62(5):984–97. Russian.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Синергетика в клинической кибернетике. Часть I. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах. Самара: ООО «Офорт», 2006. 233 с. / Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE. Sinergetika v klinicheskoy kibernetike. Chast' I. Teoreticheskie osnovy sistemnogo sinteza i issledovaniy khaosa v biomeditsinskikh sistemakh [Synergetics in clinical Cybernetics. Part I. Theoretical basis of a systematic synthesis and studies of chaos in biomedical systems]. Samara: OOO «Ofort»; 2006. Russian.

7. Пол Дэвис. Наука и предельная реальность: квантовая теория, космология и сложность. Москва, Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, Ижевский институт компьютерных исследований, 2013. 664 с. / Pol Devis. Nauka i predel'naya real'nost': kvantovaya teoriya, kosmologiya i slozhnost' [Science and ultimate reality: quantum theory, cosmology and complexity]. Moscow, Izhevsk: Regulyarnaya i khaoticheskaya dinamika, Izhevskiy institut komp'yuternykh issledovanij; 2013. Russian.

8. Cowan G. Complexity: Metaphors. Models, and Reality. Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity, Proceedings vol. 19. Reading, MA: Addison-Wesley, 1994 / Cowan G. Complexity: Metaphors. Models, and Reality. Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity, Proceedings vol. 19. Reading, MA: Addison-Wesley; 1994.
9. Earley J. Self-organization and agency: in chemistry and in process philosophy // Process studies. 1981. Vol. 11. P. 242 / Earley J. Self-organization and agency: in chemistry and in process philosophy. Process studies. 1981;11:242.
10. Fodor J. The big idea: Can there be a science of mind?. The Times Literary Supplement, 1992 / Fodor J. The big idea: Can there be a science of mind?. The Times Literary Supplement; 1992.
11. Gell-Mann M. The Quark and the Jaguar: Adventures in the Simple and the complex. New York: W. H. Freeman, 1994 / Gell-Mann M. The Quark and the Jaguar: Adventures in the Simple and the complex. New York: W. H. Freeman; 1994.
12. Goodwin B. How the Leopard Changed its Spots: The Evolution of Complexity. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2001 / Goodwin B. How the Leopard Changed its Spots: The Evolution of Complexity. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2001.
13. Gregersen N.H. From anthropic design to self-organized complexity. In Complexity to Life: On the Emergence of Life and Meaning, ed. N. 11. Gregersen. Oxford: Oxford University Press, 2000. 206 p. / Gregersen NH. From anthropic design to self-organized complexity. In Complexity to Life: On the Emergence of Life and Meaning, ed. N. 11. Gregersen. Oxford: Oxford University Press; 2000.
14. Holland J. Emergence: From Chaos to Order. Cambridge, MA: Perseus Books, 1998 / Holland J. Emergence: From Chaos to Order. Cambridge, MA: Perseus Books; 1998.
15. Kass L. The Hungry Soul: Eating and the Perfecting of Our Nature. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1999 / Kass L. The Hungry Soul: Eating and the Perfecting of Our Nature. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1999.
16. Kauffman S. At Home in the Universe: The Search for Laws of Self-Organization and complexity. New York: Oxford University Press., 1995 / Kauffman S. At Home in the Universe: The Search for Laws of Self-Organization and complexity. New York: Oxford University Press; 1995.
17. Kauffman S. Investigations. New York: Oxford University Press, 2000 / Kauffman S. Investigations. New York: Oxford University Press; 2000.
18. Kauffman S. Whispers from Carnot: the origins of order and principles of adaptation in complex nonequilibrium systems. In Complexity: Metaphors. Models, and Reality, ed. G. Cowan et al. Reading, MA: Addison-Wesley, 1990. 83 p. / Kauffman S. Whispers from Carnot: the origins of order and principles of adaptation in complex nonequilibrium systems. In Complexity: Metaphors. Models, and Reality, ed. G. Cowan et al. Reading, MA: Addison-Wesley; 1990.
19. LeDoux J. The Integrated Mind. New York: Plenum Press, 1978 / LeDoux J. The Integrated Mind. New York: Plenum Press; 1978.
20. Lewin R. Complexity: Life at the Edge of Chaos. 2nd cdn. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1999 / Lewin R. Complexity: Life at the Edge of Chaos. 2nd cdn. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1999.
21. Milo R. Network motifs: simple building blocks of complex networks. Science, 2002. 824 p. / Milo R. Network motifs: simple building blocks of complex networks. Science; 2002.
22. Mortowitz H. The Emergence of Everything: How the World Became Complex. New York: Oxford University Press, 2002 / Mortowitz H. The Emergence of Everything: How the World Became Complex. New York: Oxford University Press; 2002.
23. Oltvai Z., Barabasi Al-L. Life's complexity pyramid. Science, 2002. 298 p. / Oltvai Z., Barabasi Al-L. Life's complexity pyramid. Science; 2002.
24. Peacocke A. God and the New Biology. Gloucester, MA: Peter Smith, 1994 / Peacocke A. God and the New Biology. Gloucester, MA: Peter Smith; 1994.
25. Peacocke A. Theology' for a Scientific Age: Being and Becoming Natural, Divine, and Human, enlarged edn. Minneapolis, MN: Fortress Press, 1993 / Peacocke A. Theology' for a Scientific Age: Being and Becoming Natural, Divine, and Human. enlarged edn. Minneapolis, MN: Fortress Press; 1993.
26. Prigogine I. Order out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature. New York: Bantam Books, 1984 / Prigogine I. Order out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature. New York: Bantam Books; 1984.
27. Schuster P. How do RNA molecules and viruses explore their worlds? In Complexity: Metaphors, Models, and Reality, ed. G. Cowan et al. Reading, MA: Addison-Wesley, 1994. 383 p. / Schuster P. How do RNA molecules and viruses explore their worlds? In Complexity: Metaphors, Models, and Reality, ed. G. Cowan et al. Reading, MA: Addison-Wesley; 1994.
28. Sheldrake R. A New Science of Life: The Hypothesis of Morphic Resonance. Rochester, Y'T: 'Tark Street Press, 1995 / Sheldrake R. A New Science of Life: The Hypothesis of Morphic Resonance. Rochester, Y'T: 'Tark Street Press; 1995.
29. Southgate C. God. Humanity, and the Cosmos: A Textbook in Science and Religion. Harrisburg, PA: Trinity Press, 1999 / Southgate C. God. Humanity, and the Cosmos: A Textbook in Science and Religion. Harrisburg, PA: Trinity Press; 1999.
30. Wheeler J.A. Information, physics, quantum: the search for links. In Feynman and Computation: Exploring the Limits of Computers, ed. A. J. G. Hey. Cambridge, MA: Perseus Books, 1999. 309 p. / Wheeler JA. Information, physics, quantum: the search for links. In Feynman and Computation: Exploring the Limits of Computers, ed. A. J. G. Hey. Cambridge, MA: Perseus Books; 1999.
31. Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign, IL: Wolfram Media, 2002 / Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign, IL: Wolfram Media; 2002.
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. T. 164, № 2. C. 115–117 / 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.
33. Zurek W. Decoherence and the transition from quantum to classical // Phys. Today. 1991. Vol. 44. P. 36 / Zurek W. Decoherence and the transition from quantum to classical. Phys. Today. 1991;44:36.
34. Zurek W. Decoherence and the transition from quantum to classical B revisited // Los Alamos Science. 2002. Vol. 27. P. 2 / Zurek W. Decoherence and the transition from quantum to classical B revisited. Los Alamos Science. 2002;27:2.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 129–132. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374.

Bibliographic reference:

Khadartsev AA. Ob emerzhentnosti v zhivykh sistemakh i ideyakh Uilera (obzor nauchnoy literatury) [About emergence in living systems and the ideas of wheeler (review of scientific literature)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:129–132. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374. Russian.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХАОСА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

В.Г. ЗИЛОВ^{*}, В.Ф. КИРИЧУК^{**}, Н.А. ФУДИН^{***}

^{*}*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119992, Россия*

^{**}*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И. Разумовского
Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия*

^{***}*ФГБУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия*

Аннотация. Доказательство статистической неустойчивости выборок трепорограмм и теппинграмм человека (в неизменном гомеостазе в режиме *n* повторений) приводит физиологию нервно-мышечной системы к эффекту Еськова-Зинченко. Описание такой неустойчивости в виде матриц парных сравнений выборок требует изучения и раскрытия интимных механизмов такой хаотической динамики. Представляется экспериментальное обоснование иерархической системы градиентного нарастания хаоса при переходе от активности нейросетей мозга к электромиограммам и, наконец, к биомеханической системе, которая организует трепор и теппинг у одного испытуемого (в неизменном гомеостазе).

Ключевые слова: электромиограммы, энцефалограммы, однородность, эффект Еськова-Зинченко.

Введение. Гипотеза Н.А. Бернштейна [1] о «повторении без повторений» нашла свое подтверждение в эффекте Еськова-Зинченко (ЭЕЗ) [2-8]. В этом ЭЕЗ было доказано, что выборки параметров трепорограмм (ТМГ) и теппинграмм (ТПГ) для одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) невозможно подряд статистически повторить (произвольно). Этот эффект, фактически, отрицает однородность выборок ТМГ и ТПГ как для одного испытуемого, так и для группы (в режиме *n* кратных повторений). При *n*=15 повторах измерений в наших исследованиях для одного человека и для группы мы не можем наблюдать статистической устойчивости выборок ТМГ и ТПГ [8-13].

Поскольку сейчас этот ЭЕЗ мы распространяли и на электромиограммы (ЭМГ) и на электроэнцефалограммы (ЭЭГ), то возникает вполне закономерный вопрос: на каких уровнях организации движений (т.е. организации нервно-мышечной системы – НМС) мы можем наблюдать первичный хаос и где хаос вторичен? Для ответа на этот принципиальный вопрос мы рассмотрели (в рамках единой системы организации НМС) характер взаимоотношений между параметрами ЭЭГ, ЭМГ и ТПГ [10-17,23].

Объекты и методы исследования. Исследования проводились в рамках Хельсинской декларации на 15-ти испытуемых одного пола (мужчины, средний возраст $\langle T \rangle = 28$ лет) с помощью трех систем регистрации ТМГ, ЭМГ и ЭЭГ. Регистрация ТМГ производилась по 15 раз у каждого испытуемого (в неизменном мышечном гомеостазе). Период регистрации $\tau=5$ сек, ТМГ как непрерывный сигнал $x_i(t)$ регистрировался и квантовался с периодом $t_1=10$ мсек, т.е. в каждой выборке мы получали по 500 точек ТМГ, что описано ранее [2-7,10-18].

Электромиограммы регистрировалась биполярно (Электромиограф Нейро-МГ-микро) от отводящей мышцы мизинца (*musculus adductor digiti minimi* – MADM) с периодом квантования $t_2=0,25$ мсек так, что в каждой ЭМГ мы имели 4 тысячи точек (за 1 секунду

регистрации ЭМГ). Для каждого испытуемого мы получали по 15 таких файлов (по 4000 точек ЭМГ в каждом файле).

Далее регистрировались с одной и той же точки (поверхности головы испытуемого) по 15 выборок ЭЭГ для каждого испытуемого, находящегося в спокойном состоянии (релаксация, сидя в удобной позе). Файлы с ЭЭГ, как и ТМГ, и ЭМГ, записывались в ЭВМ. Для каждого испытуемого (после таких 15-ти регистраций) строились матрицы парных сравнений выборок: отдельно для ТМГ, отдельно для ЭМГ и отдельно для ЭЭГ и находились в них числа пар (k_1, k_2, k_3) выборок, имеющих общую генеральную совокупность. В итоге каждый испытуемый характеризовался 15-ю матрицами ТМГ, 15-ю матрицами ЭМГ и 15-ю матрицами ЭЭГ (в неизменном гомеостазе). Одновременно строились матрицы парных сравнений выборок ТМГ, ЭМГ и ЭЭГ для целой группы (из 15-ти человек). Из всех полученных матриц для иллюстрации нами были выбраны 3 характерные матрицы, которые представляют типичную картину динамики поведения ТМГ, ЭМГ и ЭЭГ для любого (усреднённого) испытуемого. Анализировались значения чисел k_1, k_2, k_3 в аспекте иерархической организации НМС.

Результаты и их обсуждение. Сразу отметим, что матрицы для ТМГ мы неоднократно представляли ранее в наших публикациях [2-10] и поэтому мы не будем их представлять, а отметим только одну закономерность. Среднее значение числа k_1 (это число пар в матрице сравнения выборок ТМГ, для которых критерий Вилкоксона $p \geq 0,05$, т.е. такие две выборки имеют одну генеральную совокупность) не превышает число $k_1 \leq 5$. Иными словами доля стохастики здесь крайне мала (менее 5% от всех 105 независимых пар сравнения). Возникает закономерный вопрос о доли стохастики в генерации ЭМГ, т.к. конечно (палец) является последним (третьим) биомеханическим кластером в организации НМС. Второй кластер – это организация работы мышц, в

виде ЭМГ [10-13,15-18].

В табл. 1 мы представляем характерную матрицу парных сравнений ЭМГ одного и того же испытуемого (в неизменном гомеостазе). Очевидно, число k_2 пар, имеющих общую генеральную совокупность здесь тоже невелико ($k_2=8$), но это число в 2-3 раза (как правило) превышает k_1 для ТМГ. Иными словами, ЭМГ демонстрируют большую статистическую устойчивость (обычно $k_2 < 10-12\%$), но доля стохастики все-таки крайне мала, хаос параметров ЭМГ превалирует.

Таблица 1

Непараметрические критерии Вилкоксона p (WilcoxonSignedRanksTest) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров ЭМГ испытуемого (число повторов $N=15$), число совпадений $k_2=8$

	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	0,00
2	0,00	0,78	0,03	0,84	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	0,78		0,00	0,42	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,03	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	0,84	0,42	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		0,41	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,04	
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,41		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64	
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,35	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	0,04	0,00	0,64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Таблица 2

Непараметрические критерии Вилкоксона p (WilcoxonSignedRanksTest) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров ЭЭГ испытуемого (число повторов $N=15$), число совпадений $k_3=37$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,95	0,81	0,30	0,39	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,32	0,08	0,00	0,38
2	0,95		0,75	0,80	0,10	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,93	0,04	0,00	0,43
3	0,81	0,75		0,75	0,58	0,00	0,00	0,38	0,01	0,00	0,00	0,36	0,31	0,00	0,40
4	0,30	0,80	0,75		0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,69	0,02	0,00	0,34
5	0,39	0,10	0,58	0,00		0,00	0,00	0,52	0,14	0,30	0,00	0,01	0,65	0,00	0,12
6	0,00	0,00	0,00	0,00		0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,20	0,29	0,38	0,11	0,52	0,00	0,00		0,04	0,09	0,00	0,08	0,46	0,00	0,03
9	0,00	0,01	0,00	0,14	0,00	0,00	0,04		0,78	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,09	0,78		0,00	0,00	0,07	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	0,32	0,93	0,36	0,69	0,01	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,06	0,03	0,72	
13	0,08	0,04	0,31	0,02	0,65	0,00	0,00	0,46	0,28	0,07	0,00	0,06		0,00	0,03
14	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	0,38	0,43	0,40	0,34	0,12	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,72	0,03	0,00	

Наконец, мы представляем характерную матрицу парных сравнений выборок ЭЭГ для одного испытуемого в неизменном гомеостазе. В табл. 2 мы имеем число $k_3=37$ и для остальных матриц ЭЭГ обычно $k_3 \leq 40\%$ от всех 105 пар сравнений выборок. Доля стохастики возросла, но она все-таки не велика, не пре-

вышает даже 50% от всех пар сравнения в таких матрицах парных сравнений выборок. Поскольку центральная нервная система (ЦНС) является верхним (главным) уровнем иерархии в организации движений, то очевидно, что и уровень стохастики (в виде $k_3 \leq 40\%$) здесь сравнительно больше, чем в нижележащих уровнях организации НМС. Второй кластер – начальный уровень, включающий проприорецепторы мышц, вставочные нейроны спинного мозга и мотонейроны с мышцами, уже дают более высокий уровень хаоса. Здесь число статистически совпадающих пар ЭМГ существенно меньше ($k_2 \leq 12\%$ для ЭМГ). Это означает, что этот 2-й кластер (соподчиненный ЦНС) уже более хаотичен.

И наконец, биомеханическая система (конечность – кисть, палец) дают нам наибольшие значения хаоса. Доля стохастики в виде $k_1 \leq 5\%$ – это крайне малое значение. Мы высказываем гипотезу о возможной суперпозиции хаоса (его нарастании) при переходе от ЦНС к спинальному уровню (включая и мышцы). Наконец, биомеханическая система демонстрирует нам хаос ТМГ, который в 9-10 раз (по значению $k_1 \leq 5\%$ против $k_3 \leq 40\%$) более выражен, чем хаос верхнего кластера (ЦНС) [2-8,10-13,20-23].

Градуальное снижение доли стохастики (в 3-4 раза) при переходе от ЦНС к tremorу можно интерпретировать как суперпозицию хаоса в организации движений [2-9]. Аналогичная закономерность у нас наблюдалась и для целой группы испытуемых, где неоднородность выборок ТМГ, ЭМГ и ЭЭГ закономерна, а хаос градуально нарастает при переходе от ЦНС к мышцам и далее к биомеханической системе (костный аппарат, сухожилия, сосуды и т.д.). На основе этих данных мы высказываем гипотезу о первичности хаоса на уровне ЦНС и о градуальной потери стохастики при переходе от ЦНС к периферии [2-7,15-21].

Выводы:

1. Анализ повторений регистрации выборок ТМГ, ЭМГ и ЭЭГ показывает отсутствие существенного статистического совпадения выборок (стохастика тогда не работает). Все это составляет сейчас основу эффекта Еськова-Зинченко в нервно-мышечной физиологии.

2. Построение матриц парных сравнений выборок ЭЭГ, ЭМГ и ТМГ показывает градуальное падение доли стохастики в этих матрицах (от $k_3 \leq 40\%$ для ЭЭГ до $k_1 \leq 5\%$ до ТМГ). При этом неуклонно нарастает и доля хаоса при переходе от ЦНС к периферии. Высказывается гипотеза о градуальности хаоса, о возможной суперпозиции хаоса и о первичности хаоса на уровне нейросетей мозга (ЦНС). Хаос регистрируемых выборок – основа регуляции в физиологии НМС.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ: № 18-47-860001 р_au № 18-07-00162 А

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE CHAOS HIERARCHICAL ORGANIZATION IN NERVOUS-MUSCULAR PHYSIOLOGY

V.G. ZILOV*, V.F. KIRICHUK **, N.A. FUDIN***

*The State Education Institution of Higher Professional Training “the First Moscow State Sechenov Medical University”, Trubetskaya Str., 8-2, Moscow, Russia, 119992

**Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachia st., 112, Saratov, 410012, Russia

***P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia

Abstract. The proof of the statistical instability of the samples of tremorograms and tapinggrams of a person (in unchanged homeostasis in the n-repetition mode) leads to the physiology of the neuromuscular system to the Eskov-Zinchenko effect. The description of such instability in the form of matrices of paired comparisons of samples requires the study and disclosure of the intimate mechanisms of such chaotic dynamics. An experimental substantiation of the hierarchical system of gradient growth of chaos during the transition from the activity of brain neural networks to electromyograms and, finally, to the biomechanical system, which organizes tremor and tapping in one test subject (in constant homeostasis), is presented.

Key words: electromyograms, encephalograms, uniformity, the Eskov-Zinchenko effect.

Литература / References

1. Bernstein N.A. The coordination and regulation of movements. Oxford, UK: Pergamon Press, 1967. 196 p. / Bernstein NA. The coordination and regulation of movements. Oxford, UK: Pergamon Press; 1967.
2. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenco T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, No. 1. P. 92–94 / Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenco TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.
3. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenco T.V. and 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 / Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenco TV, Gorbunov DV. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6.
4. Eskov V.V., Gavrilenco T.V., Eskov V.M., Vokhmina Y.V. Phenomenon of statistical instability of the third type systems-complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616 / Eskov VV, Gavrilenco TV, Eskov VM, Vokhmina YV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems-complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.
5. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition // Neurophysiology. 1993. Vol. 25, No. 6. P. 348–353 / Eskov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition. Neurophysiology. 1993;25(6):348-53.
6. Eskov V.M., Filatova O.E. A compartmental approach in modeling a neuronal network. role of inhibitory and excitatory processes // Biophysics. 1999. Vol. 44, No. 3. P. 518–525 / Eskov VM, Filatova OE. A compartmental approach in modeling a neuronal network. role of inhibitory and excitatory processes. Biophysics. 1999;44(3):518-25.
7. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Features of measurements and modeling of biosystems in phase spaces of conditions // Measurement Techniques. 2010. No. 12. P. 53–57 / Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE. Features of measurements and modeling of biosystems in phase spaces of conditions. Measurement Techniques. 2010;12:53-7.
8. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenco T.V. The Evolution of the idea of homeostasis: Determinism, stochastics, and chaos-self-organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 984–997 / Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenco TV. The Evolution of the idea of homeostasis: Determinism, stochastics, and chaos-self-organization. Biophys- ics. 2017;62(5):984-97.
9. Eskov V.M., Zinchenko Y.P., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Glansdorff-Prigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress // Human Ecology. 2017. No. 5. P. 27–32 / Eskov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Glansdorff-Prigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress. Human Ecology. 2017;5:27-32.
10. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. No. 3. P. 38–42 / Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.
11. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenco T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos-Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820 / Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenco TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos-Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.
12. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 1. P. 14–23 / Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.
13. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenco T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 1. P. 143–150 / Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenco TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.
14. Eskov V.M., Bashkatova Yu.V., Beloshchenko D.V., Ilyashenko L.K. Cardiointervals parameters of human body in response to hypothermia // Human Ecology. 2018. No. 10. P. 39–45 / Eskov VM, Bashkatova YuV, Beloshchenko DV, Ilyashenko LK. Cardiointervals parameters of human body in response to hypothermia. Human Ecology. 2018;10:39-45.
15. Filatova D.U., Veraksa A.N., Berestin D.K., Streletsova T.V. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure // Human Ecology. 2017. No. 8. P. 15–20 / Filatova DU, Veraksa AN, Beres-

- tin DK, Streltsova TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure. *Human Ecology*. 2017;8:15-20.
16. 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 / 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.
17. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Ilyashenko L.K., Grigorieva S.V. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov-Zinchenko Effect // *Biophysics*. 2018. Vol. 63, No. 2. P. 125–130 / Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Grigorieva SV. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov-Zinchenko Effect. *Biophysics*. 2018;63(2):125-30.
18. Ilyashenko L.K., Bazhenova A.E., Berestin D.K., Grigorieva S.V. Chaotic dynamics parameters of the tremograms at the stress exposure // *Russian Journal of Biomechanics*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 62–71 / Ilyashenko LK, Bazhenova AE, Berestin DK, Grigorieva SV. Chaotic dynamics parameters of the tremograms at the stress exposure. *Russian Journal of Biomechanics*. 2018;22(1):62-71.
19. Leonov B.I., Grigorenko V.V., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K. Automation of the Diagnosis of Age-Related Changes in Parameters of the Cardiovascular System // *Biomedical Engineering*. 2018. Vol. 52, No. 3. P. 210–214 / Leonov BI, Grigorenko VV, Eskov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Automation of the Diagnosis of Age-Related Changes in Parameters of the Cardiovascular System. *Biomedical Engineering*. 2018;52(3):210-4.
20. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenco T.V., Filatova O.E. Medical and biological measurements: measuring order parameters based on neural network technologies // *Measurement Techniques*. 2015. Vol. 58, No. 4. P. 65–68 / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenco TV, Filatova OE. Medical and biological measurements: measuring order parameters based on neural network technologies. *Measurement Techniques*. 2015;58(4):65-8.
21. 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 / 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.
22. 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 / 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.
23. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K., Eskov V.V., Minenko I.A. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018. Vol. 165, No. 4. P. 415–418 / Zilov VG, Khadartsev AA, Ilyashenko LK, Eskov VV, Minenko IA. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018;165(4):415-8.

Библиографическая ссылка:

Зилов В.Г., Киричук В.Ф., Фудин Н.А. Экспериментальное обоснование иерархической организации хаоса в нервно-мышечной физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 133–136. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16375.

Bibliographic reference:

Zilov VG, Kirichuk VF, Fudin NA. Eksperimental'noe obosnovanie ierarkhicheskoy organizatsii khaosa v nervno-myshechnoy fiziologii [Experimental justification of the chaos hierarchical organization in nervous-muscular physiology]. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;1:133-136. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16375. Russian.

**К статье авторов: Субботина Т.И., Иванов Д.В., Бантыш Б.Б., Крылов А.Ю.
«Особенности формирования антибластомной резистентности у мышей
опухолевой линии BALB/C при сочетанном воздействии стволовых клеток и
электромагнитного излучения крайне высокой частоты»**



Рис. 1. Контрольная группа: мышь со сформировавшимся опухолевым процессом

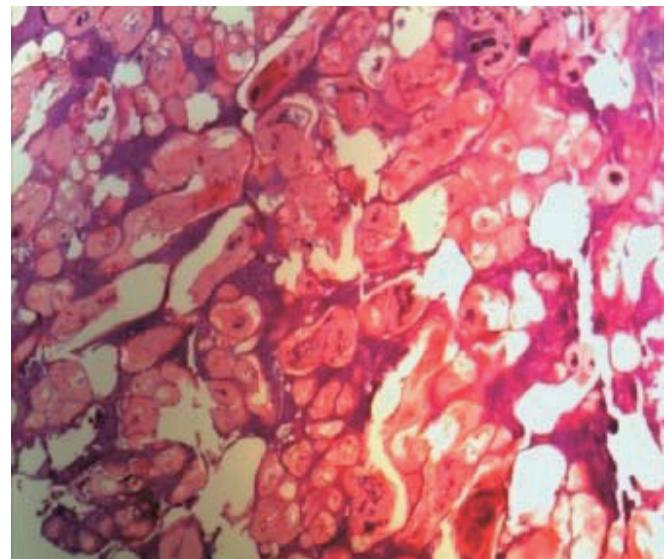


Рис. 2. Контрольная группа, опухоль (трихоматриксома). Гематоксилин и эозин, ×20

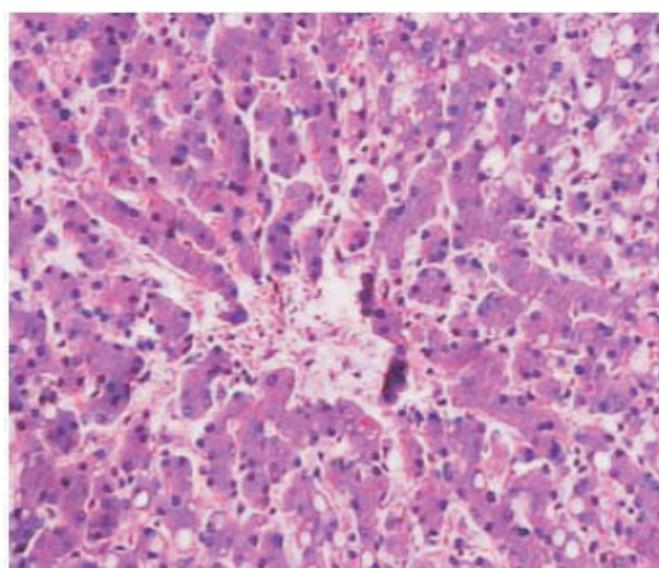


Рис. 3. В ткани печени крупноочаговая жировая и белковая дистрофия гепатоцитов, дискомплексация пеночных балок и полнокровие окраска гематоксилином и эозином ×40

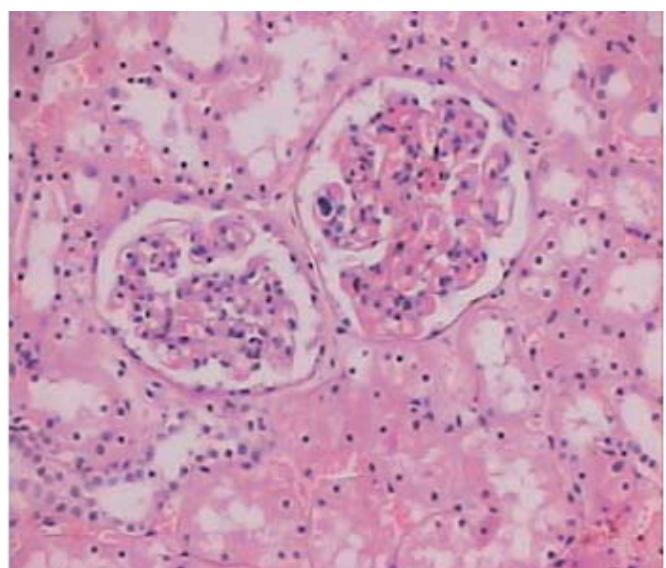


Рис. 4. В ткани почек зернистая дистрофия канальцевого эпителия, клубочки почек без патологических изменений, полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином ×40

**К статье авторов: Субботина Т.И., Иванов Д.В., Бантыш Б.Б., Крылов А.Ю.
«Особенности формирования антибластомной резистентности у мышей
опухолевой линии BALB/C при сочетанном воздействии стволовых клеток и
электромагнитного излучения крайне высокой частоты»**

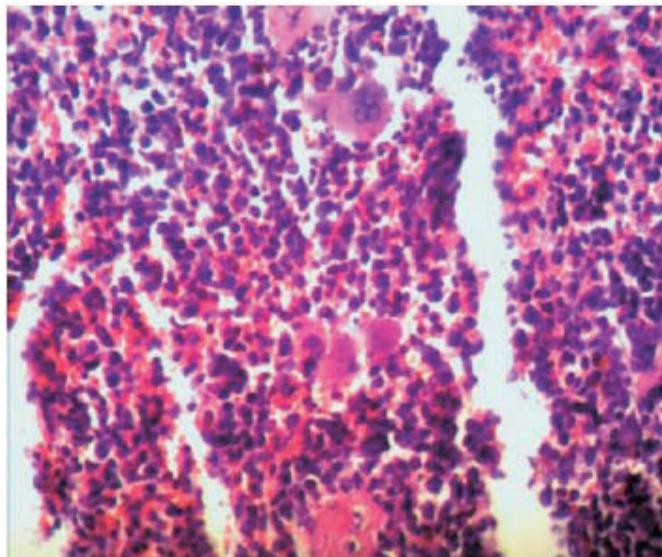


Рис. 5. Морфологическая структура ткани селезенки в третьей экспериментальной группе, гематоксилин и эозин, ×40

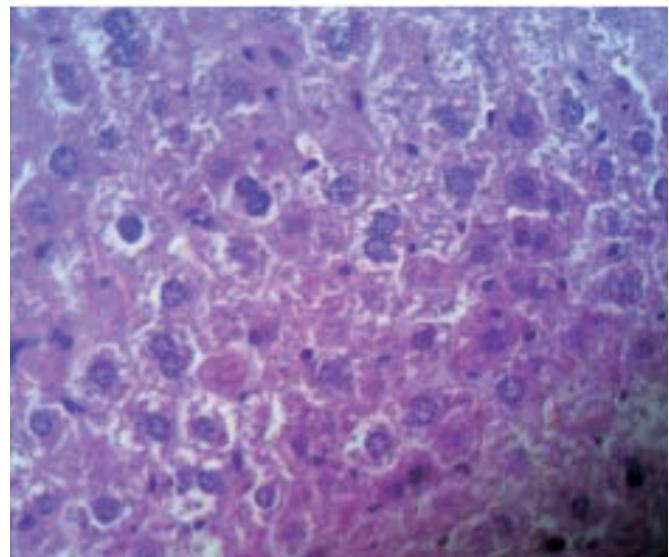


Рис. 6. Морфологическая структура ткани печени в четвертой экспериментальной группе, гематоксилин и эозин, ×40

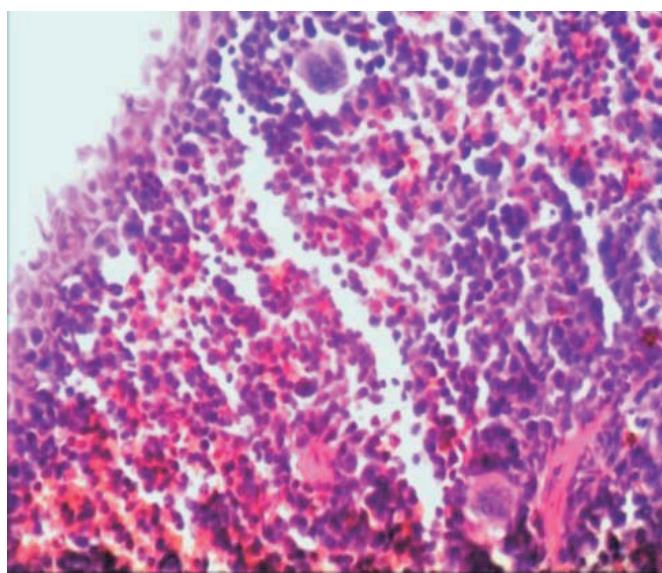


Рис. 7. Морфологическая структура ткани почек в четвертой экспериментальной группе, гематоксилин и эозин, ×40

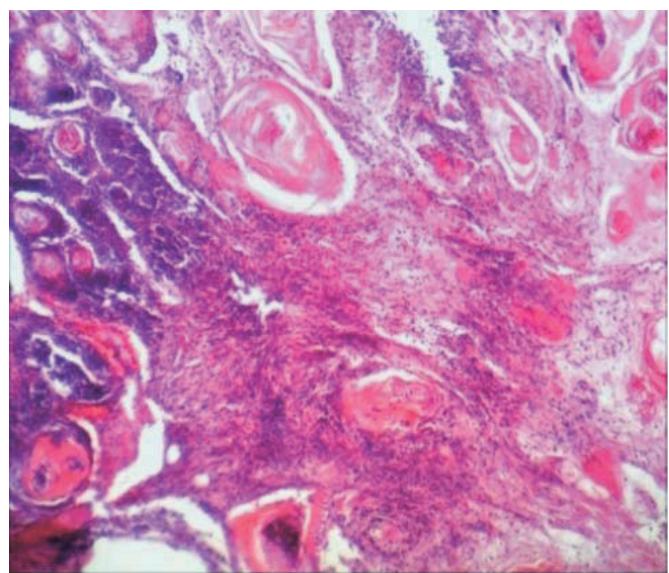


Рис. 8. Особенности морфологической структуры опухолевой ткани в пятой группе, гематоксилин и эозин, ×40