

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 1

*Я направляю
режим больных
им на пользу,
сообразно моим
силам и
разумению,
воздерживаясь от
причинения
какого-либо вреда
или
несправедливости.*

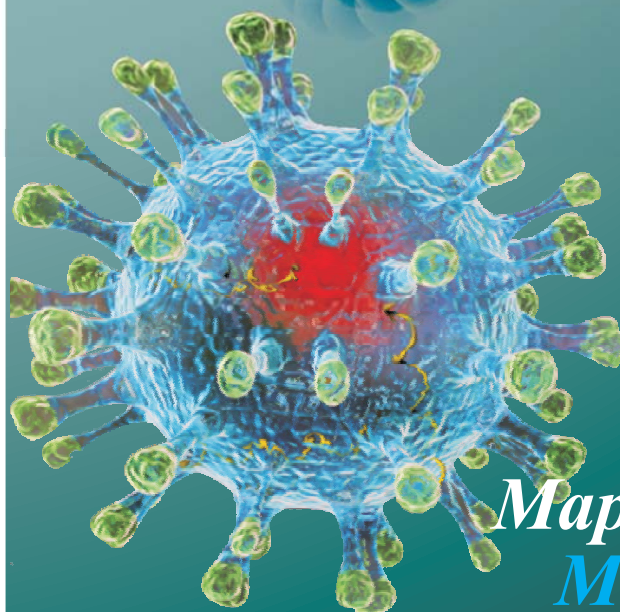
Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >



**НЕТ
COVID-19**

**Март, 2021
March, 2021**

К статье авторов: **Левина Ю.В., Козырев О.А.**
**«Диагностические возможности электроимпедансометрии крови
у пациентов с острым коронарным синдромом»**
(С. 10–13)

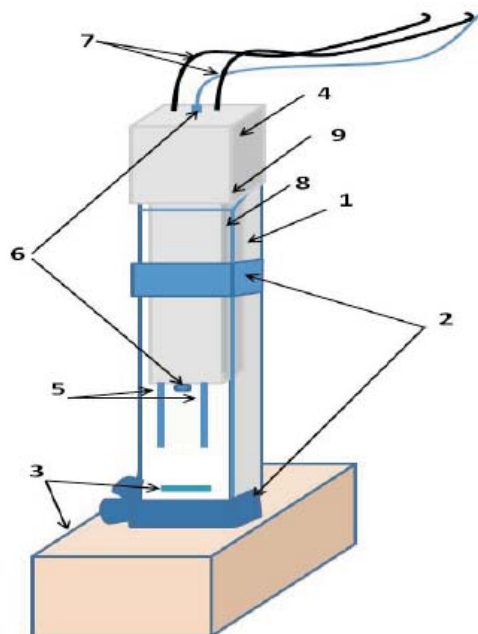


Рис. 1. Схема измерительного зонда

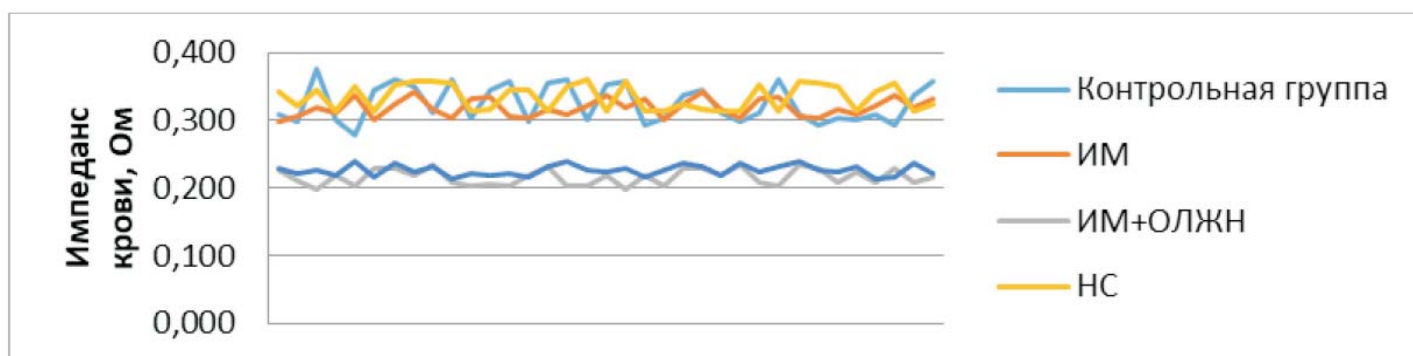


Рис. 2. Показатели импеданса крови в исследуемых группах на частоте 120 Гц ($p < 0,05$)

Примечание: ИМ (I) – пациенты с инфарктом миокарда; ИМ+ОЛЖН (II) – пациенты с инфарктом миокарда, осложнённым отёком лёгких; НС (III) – пациенты с нестабильной стенокардией; НС+ОЛЖН (IV) – пациенты с нестабильной стенокардией, осложнённой отёком лёгких

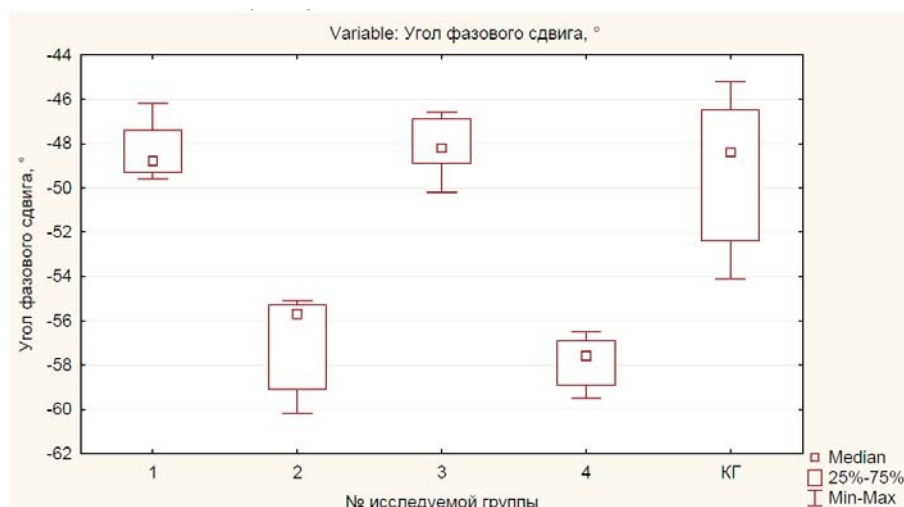


Рис. 3. Результаты сравнения значений угла фазового сдвига крови в исследуемых группах на частоте 120 Гц ($p < 0,001$)

Примечание: ИМ (I) – пациенты с инфарктом миокарда; ИМ+ОЛЖН (II) – пациенты с инфарктом миокарда, осложнённым отёком лёгких; НС (III) – пациенты с нестабильной стенокардией; НС+ОЛЖН (IV) – пациенты с нестабильной стенокардией, осложнённой отёком лёгких, КГ – контрольная группа

Том 28, № 1, 2021

**Периодический
теоретический и
научно-практический
журнал**

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 09.12.2019 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2019 – 1,202; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,573, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.

Выходит 4 раза в год

(Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
ТРОО «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, Академия инженерных наук, Российская 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);

Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);

Цкипури Юрий Иванович – д.м.н., проф. (Тула);

Fitzgerald Edward – д.м.н., проф. (США);

Tuminsky 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, мединститут, 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.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ

300012, г. Тула, пр. Ленина, 95

Подписано в печать 25.01.2021.

Дата выхода в свет 30.01.2021.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ 042у

Цена свободная.

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);

Китаишвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);

Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);

Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);

Мальгин 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);

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 Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., проф. (Тула);

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 Juozo – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург);

Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);

Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);

Зурнаджянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);

Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);

Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);

Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);

Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);

Чамсутдинов Наби Уматович – д.м.н., проф. (Махачкала);

Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);

Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);

Taborsky Milosh – PhD (Чехия);

Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 28, № 1, 2021
**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 09.12.2019. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2019 is 1,202; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,573, 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 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); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (USA); 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,
 300012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 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);
 Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozlyev 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);
 Lastovetskiy 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);
 Mariyuk 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);
 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, prof. (Tula);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula).
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Bredikis Jurgis Juozo – Doctor of Medical Science, emerit-prof. (Lithuania).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Zharebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
 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);
 Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
 Taborsky Milosh. – PhD (Czech Republic);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.	РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)	
РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)		М.Л. Никонорова. Построение оптимальных моделей анализа биомедицинских данных	55
А.Х. Ахминеева, Э.В. Кесплери, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени бронхообструкции и длительности хронической обструктивной болезни легких	5	М.Н. Горбунова, А.Ю. Мордвинцева Т.С. Веденеева, О.А. Воробей, И.А. Мандрыка. Проблема однородности выборок произвольных и непроизвольных движений человека	60
Ю.В. Левина, О.А. Козырев. Диагностические возможности электроимпедансометрии крови у пациентов с острым коронарным синдромом	10	В.А. Твердислов, Е.А. Манина. Возможны ли причинно-следственные связи в науках о биосистемах? (обзор литературы)	64
Т.В. Честнова, А.В. Марийко, А.А. Руднева. Бактериальный вагиноз (обзор литературы)	14	Л.А. Ромодин, Ю.А. Владимиров. Дигидрокверцетин и тролокс как ингибиторы липопероксидазной активности комплекса цитохрома С с кардиолипином	69
Ю.Г. Притулина, С.Е. Прокопенко. Гепатит С у пожилых	22	Л.С. Шакирова, Е.А. Манина, Т.С. Веденеева, А.В. Миллер, Е.Ю. Лупынина. Системный синтез в оценке траншпиротных перемещений учащихся Югры	72
Э.В. Кесплери, А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина. Влияние стажа табакокурения на уровень белка клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью	26	Л.С. Чемпалова, Т.А. Яхно, Е.А. Манина, А.П. Игнатенко, Ж.А. Оразбаева. Гипотеза W. Weaver при изучении произвольных и непроизвольных движений	75
РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)		А.А. Антонов, А.Р. Токарев. Системный аппаратный мониторинг с помощью программно-аппаратного комплекса при стрессе (краткое сообщение)	78
В.В. Платонов, Г.Т. Сухих, А.А. Хадарцев, В.А. Дунаев, М.В. Волочаева, В.Е. Франкевич, Ф.С. Датиева. Хромато – масс – спектрометрия этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного (<i>achilled millefolium L.</i> , семейство астровые – <i>asteraceae</i>) (сообщение IV)	30	РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ	
Е.В. Гладкова. Хирургические подходы к формированию экспериментального посттравматического остеоартроза коленных суставов и его структурно-метаболические паттерны	35	Хучинский Тадеуш (1949-2021)	80
З.А. Воронцова, А.А. Ноздреватых, А.Е. Образцова. Экспериментально-клиническое обоснование использования мази эбермин в местном лечении ран (краткий обзор литературы)	41		
М.В. Лущик, А.В. Макеева, В.И. Болотских, З.А. Воронцова. Оценка рисков развития метаболического синдрома среди студентов медицинского ВУЗа	45		
Г.В. Карантыш, М.П. Фоменко, А.М. Менджеричкий, Г.Ш. Гафиятуллина, Г.А. Рыжак. Влияние пептидных биорегуляторов на свободнорадикальные процессы и уровень экспрессии генов <i>SOD1</i> , <i>GPX4</i> и <i>GSR</i> в гиппокампе у крыс в модели сахарного диабета	50		

CONTENTS

Page

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY
(03.01.00)

SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

A.Kh. Akhmineeva, E.V. Kespleri, O.S. Polunina, L.P. Voronina, E.A. Polunina. Analysis of klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in accordance with severity of airways obstruction and duration of chronic obstructive pulmonary diseases 5

Yu.V. Levina, O.A. Kozyrev. Diagnostic opportunities of electroimpedance blood in patients with acute coronary syndrome 10

T.V. Chestnova, A.V. Mariyko, A.A. Rudneva. Bacterial vaginosis (literature review) 14

Yu.G. Pritulina, S.E. Prokopenko. Features of the course of chronic hepatitis C in elderly patients 22

A.Kh. Akhmineeva, E.V. Kespleri, O.S. Polunina, B.Yu. Kuzmichev, E.A. Polunina. Influence of tobacco smoking duration on klotho protein level in patients with cardiorespiratory comorbidity 26

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

V.V. Platonov, G.T. Sukhikh, A.A. Khadartsev, V.A. Dunaev, M.V. Volochaeva, V.E. Frankevich, F.S. Datieva. Chromato-mass-spectrometry of ethanol extract of the common yarrow (*achille millefolium*. L., aster family - asteraceae) (message IV) 30

E.V. Gladkova. Surgical approaches to the formation of experimental post-traumatic knee osteoarthritis and its structural metabolic patterns 35

Z.A. Vorontsova, A.A. Nozdrevatykh, A.E. Obraztsova. Experimental and clinical justification of the use of hebermin ointment in local-treatment of wounds (brief literature report) 41

M.V. Lushchik, A.V. Makeeva, V.I. Bolotskikh, Z.A. Vorontsova. Risks assessment of the metabolic syndrome development among medical university students 45

G.V. Karantysh, M.P. Fomenko, A.M. Menzheritsky, G.Sh. Gafiyatullina, G.A. Ryzhak. Influence of peptide bioregulators on free radical processes and expression levels of *SOD1*, *GPX4*, *GSR* genes in rats' hippocampi within the model of diabetes mellitus 50

M.L. Nikonorova. Building optimal models for analysis of biomedical data 55

M.N. Gorbunova, A.Yu. Mordvintseva, T.S. Vedeneeva, O.A. Vorobei, I.A. Mandrika. The problem of homogeneity of samples of voluntary and involuntary human movements 60

V.A. Tverdislov, E.A. Manina. Is it possible causal relationships in the sciences of biological systems? (review of the literature) 64

L.A. Romodin, Yu.A. Vladimirov. Dihydroquercetin and trolox as inhibitors of lipoperoxidase activity of the complex of cytochrome C with cardiolipin 69

L.S. Shakirova, E.A. Manina, T.S. Vedeneeva, A.V. Miller, E.U. Lupynina. Systemic synthesis in estimation before and after translatitude travels of Ugra purple 72

L.S. Chempalova, T.A. Yakhno, E.A. Manina, A.P. Ignatenko, J.A. Orazbaeva. W. Weaver hypothesis in voluntary and involuntary movement's studying 75

Antonov A.A., Tokarev A.R. System hardware monitoring in stress with the hardware software unit (short report) 78

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

Khuchinsky Tadeusz (1949-2021) 80

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-5-9

АНАЛИЗ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ БРОНХООБСТРУКЦИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.Х. АХМИНЕЕВА, Э.В. КЕСПЛЕРИ, О.С. ПОЛУНИНА, Л.П. ВОРОНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА

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

Аннотация. Целью данного исследования стало: изучить и проанализировать уровень белка Клото в сравнительном аспекте у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких и с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от длительности хронической обструктивной болезни легких и степени бронхообструкции. **Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования включал в себя три группы: основная группа пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких, $n=60$; группа сравнения – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, $n=54$; группа контроля – соматически здоровые лица, $n=30$. Основная и группа сравнения были разделены на подгруппы в зависимости от длительности хронической обструктивной болезни легких и степени бронхообструкции. Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа. **Заключение.** По результатам проведенного исследования было установлено, что уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких был статистически значим меньше, чем у соматически здоровых лиц и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких статистически значимо более низкий уровень белка Клото был выявлен в подгруппе пациентов с более длительным течением хронической обструктивной болезни легких и более выраженной степенью бронхообструкции. При этом в группе пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с длительностью хронической обструктивной болезни легких от 1 до 9 лет и 10 лет и более, а также у пациентов со II и III степенью бронхообструкции, уровень белка Клото был статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в соответствующей подгруппе.

Ключевые слова: белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, длительность заболевания, степень бронхообструкции.

ANALYSIS OF KLOTRO PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ACCORDANCE WITH SEVERITY OF AIRWAYS OBSTRUCTION AND DURATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

A.KH. AKHMINEEVA, E.V. KESPLERI, O.S. POLUNINA, L.P. VORONINA, E.A. POLUNINA

Astrakhan State Medical University, Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru

Abstract. The research purpose was to analyze and compare the level of Klotho protein in patients with myocardial infarction (MI) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in accordance with duration of COPD and severity of airways obstruction. **Materials and research methods.** The study design included three groups: the main group - patients with MI and COPD, $n=60$; the comparison group - patients with COPD, $n=54$; the control group - somatically healthy individuals, $n=30$. The main and the comparison group were divided into subgroups depending on the duration of COPD and severity of airways obstruction. Determination of the Klotho protein level (ng/mL) in the blood plasma of patients was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay. **Conclusions.** According to the results of the study, it was found that the level of Klotho protein in patients with MI and COPD was statistically significantly lower than in somatically healthy individuals and in patients with COPD. In the group of patients with COPD and patients with MI and COPD, a statistically significantly lower level of Klotho protein was found in the subgroup of patients with a longer duration of COPD and with more severe severity of airways obstruction. In the group of patients with MI and COPD with the duration of COPD from 1 to 9 years and 10 years or more and in patients with II and III degrees of airways obstruction, the level of Klotho protein was statistically significantly lower than in the group of patients with COPD in the corresponding subgroup.

Keywords: Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, severity of airways obstruction, duration of illness.

Введение. В настоящее время *хроническая обструктивная болезнь легких* (ХОБЛ) является одной из ведущих медико-социальных и экономически обременяющих проблем во всем мире среди респираторных заболеваний. Смертность при ХОБЛ стоит практически на одной линии с инсультом и ишемической болезнью сердца. И, если среди пациентов с инсультом и ишемической болезнью сердца в последние годы достигнуты значительные успехи, свидетельствующие об уменьшении показателя смертности, то данные по пациентам ХОБЛ носят неутешительный характер [9,16].

Стоит отметить, что у пациентов с ХОБЛ регистрируется высокий процент коморбидной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, которая оказывает значительное влияние на темпы прогрессирования и зачастую является главной причиной смертности у пациентов с ХОБЛ [1,2,5,12]. Такой высокий процент коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным исследований обусловлен развитием внелегочных проявлений при ХОБЛ и наличием общих взаимоотношающих звеньев патогенеза – воспаления, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, апоптоз и др. [3,4,6].

Одним из перспективных маркеров для изучения, как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является белок Клото [7,13,15]. Доказано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями белок Клото участвует в механизмах защиты от ремоделирования сердца, а также обызвествления сосудов и атерогенеза, а снижение его уровня может способствовать прооксидантному, провоспалительному эффекту и проапоптотической активности в кардиомиоцитах [10,11]. Доказано, что снижение уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ уменьшает защиту легких человека от окислительного стресса и хронического повреждения медиаторами воспаления, таким образом ускоряя развитие ХОБЛ [8]. Установлено также, что уровень белка Клото может быть прогностическим биомаркером ускоренного снижения функции легких [14].

При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению уровня белка Клото у пациентов с коморбидной патологией в форме *инфаркта миокарда* (ИМ) на фоне ХОБЛ. А также представлено незначительное количество исследований по изучению уровня данного маркера в зависимости от длительности ХОБЛ и степени бронхообструкции.

Цель исследования – изучить и проанализировать уровень белка Клото в сравнительном аспекте у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и ХОБЛ в зависимости от длительности ХОБЛ и степени бронхообструкции.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования включал в себя три группы обследуемых: *основная группа* пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, $n=60$; *группа сравнения* – пациенты с ХОБЛ, $n=54$; *группа контроля* – соматически здоровые лица, $n=30$.

Пациенты с ИМ были госпитализированы и получали лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Пациенты с ХОБЛ находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных».

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз ХОБЛ; пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести ХОБЛ; возраст обследуемых до 60 лет.

Критериями исключения служили: ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Пациенты с ХОБЛ, $n=54$	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, $n=60$	Критический уровень статистической значимости
Возраст, лет	55 [47; 59]	57 [48; 59]	$p=0,080$
Длительность ХОБЛ, лет	18,5 [3; 25]	25 [8; 28]	$p<0,001$
Индекс курения, пачки/лет	31,3 [15,5; 38,2]	34,7 [19,9; 41,1]	$p=0,002$
Степень бронхообструкции по GOLD, n			
II степень (объема Форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ ₁) 50-79%)	39 (72%)	22 (37%)	$\chi^2=4,38$; $df=1$; $p=0,036$
III степень (ОФВ ₁ 30-49%)	15 (28%)	38 (63%)	$\chi^2=5,42$; $df=1$; $p=0,019$

Примечание: данные представлены в виде $Me [P5; P95]$. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона

Исходя из цели исследования основная и группа сравнения были разделены на подгруппы в зависимости от длительности ХОБЛ: пациенты с длительностью ХОБЛ от 1 до 9 лет; пациенты с длительностью ХОБЛ 10 лет и более и в зависимости от степени бронхообструкции: пациенты со II степенью бронхообструкции (значение показателя ОФВ₁ 50-79%); пациенты с III степенью бронхообструкции (значение показателя ОФВ₁ 30-49%).

В табл. 2 представлен анализ по количественному распределению пациентов в обследуемых группах при разделении на вышеуказанные подгруппы.

Все обследуемые пациенты были мужского пола. Соматически здоровые лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами в основной группе и группе сравнения.

Таблица 2

Количественное распределение пациентов при разделении на подгруппы в зависимости от длительности ХОБЛ и степени бронхообструкции

Пациенты с ХОБЛ, n=54	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60	Критический уровень статистической значимости
Длительность ХОБЛ		
от 1-9 лет, n=18 (33%)	от 1-9 лет, n=9 (15%)	χ^2 с попр. Йе-тса=2,53; df=1; p=0,112
10 и > лет, n=36 (67%)	10 и > лет, n=51 (85%)	χ^2 =0,72; df=1; p=0,398
Степень бронхообструкции		
II степень (ОФВ ₁ 50-79%), n=39 (72%)	II степень (ОФВ ₁ 50-79%), n=22 (37%)	χ^2 =4,38; df=1; p=0,036
III степень (ОФВ ₁ 30-49%), n=15 (28%)	III степень (ОФВ ₁ 30-49%), n=38 (63%)	χ^2 =5,42; df=1; p=0,019

Примечание: по количественному распределению подгруппы пациентов были сопоставимы как в зависимости от длительности ХОБЛ, так и от выраженности бронхообструкции

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 15.11.2018, протокол №9). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu) согласно прилагаемой инструкции.

Используемая для обработки данных программа – STATISTICA, 12.0. Данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов Me [P5; P95]. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в 3-х и более группах использовался критерий Краскела-Уоллиса.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования нами был изучен уровень белка Клото во всех обследуемых группах. Было установлено, что по сравнению с соматически здоровыми лицами, где уровень белка Клото составил 0,86 [0,79; 0,98] нг/мл, в группе пациентов с ХОБЛ уровень изучаемого биомаркера был статистически значимо ниже ($p<0,001$) и составил 0,42 [0,34; 0,53] нг/мл. Также в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у соматически здоровых лиц и составил 0,3 [0,17; 0,45] нг/мл. При этом в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе пациентов с ХОБЛ. При межгрупповом сравнении данных с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая

значимость различий изучаемого показателя в группах исследования – значение критерия составило $\chi^2=90,37$; $df=2$; $p<0,0001$, уровень статистической значимости составил $p=0,017$.

Далее нами была предпринята попытка изучить и проанализировать уровень белка Клото в группе пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от длительности ХОБЛ и степени бронхообструкции. Как видно из данных, представленных в табл. 3, у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже как в подгруппе пациентов с длительностью ХОБЛ от 1-9 лет, так и в подгруппе пациентов с длительностью ХОБЛ 10 и > лет, по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ.

Таблица 3

Уровень белка Клото, нг/мл в зависимости от длительности ХОБЛ

Длительность ХОБЛ	Пациенты с ХОБЛ, n=54	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60
от 1 до 9 лет	0,48 [0,42; 0,53]	0,35 [0,31; 0,45] $p_2=0,030$
10 лет и более	0,38 [0,34; 0,42] $p_1<0,001$	0,25 [0,17; 0,33] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с подгруппой пациентов с длительностью ХОБЛ от 1 до 9 лет внутри группы; p_2 – между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с длительностью ХОБЛ от 1 до 9 лет; p_3 – между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с длительностью ХОБЛ 10 лет и более. Критерий Краскела – Уоллиса составил $\chi^2=75,83$; $df=3$; $p<0,0001$, уровень статистической значимости $p=0,009$

При этом уровень белка Клото в группе пациентов с ХОБЛ и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ у пациентов с длительностью ХОБЛ 10 лет и более был статистически значимо ниже, чем у пациентов с длительностью ХОБЛ от 1 до 9 лет.

Таблица 4

Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от степени бронхообструкции

Степень бронхообструкции	Пациенты с ХОБЛ, n=54	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60
II степень (ОФВ ₁ 50-79%)	0,43 [0,38; 0,53]	0,35 [0,25; 0,45] $p_2<0,001$
III степень (ОФВ ₁ 30-49%)	0,37 [0,34; 0,41] $p_1<0,001$	0,24 [0,17; 0,34] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с подгруппой пациентов со II степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 50-79%) внутри группы; p_2 – между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов со II степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 50-79%); p_3 – между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов со III степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 30-49%). Критерий Краскела – Уоллиса составил $\chi^2=73,02$; $df=3$; $p<0,0001$. Уровень статистической значимости $p=0,013$

По результатам анализа уровня белка Клото в зависимости от степени бронхообструкции было установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже как в подгруппе пациентов со II степенью бронхообструкции, так и в подгруппе пациентов с III степенью бронхообструкции, по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ (табл. 4).

Также было выявлено, что в группе пациентов с ХОБЛ и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ у пациентов с III степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 30–49%) уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с длительностью ХОБЛ от 1–9 лет.

Заключение. По результатам проведенного исследования выявлено, что как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, наблюдается статистически значимо более низкий уровень белка Клото у пациентов с более длительным течением ХОБЛ и более выраженной степенью бронхообструкции. При этом в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с длительностью ХОБЛ от 1 до 9 лет и 10 лет и более, а также у пациентов со II и III степенью бронхообструкции уровень белка Клото был статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с ХОБЛ в соответствующей подгруппе. То есть у пациентов с коморбидной патологией в форме ИМ на фоне ХОБЛ наблюдается статистически значимый более низкий уровень белка Клото.

Литература / References

1. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Кардиология. 2019. Т. 59, № 8С. С. 24–36 / Aysanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost' [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity]. Kardiologiya. 2019;59(8S):24–36. Russian.
2. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Омаров А.А., Рамазанов Д.М.О. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2015. Т. 55, № 10. С. 41–45 / Zafiraki VK, Skaletskiy KV, Namitokov AM, Kosmacheva ED, Shul'zhenko LV, Omarov AA, Ramazanov DMO. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh kak faktor neblagopriyatnogo serdechno-sosudistogo prognoza posle chreskozhnykh koronarnykh vmeshatel'stv pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of poor cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions for ischemic heart disease]. Kardiologiya. 2015;55(10):41–5. Russian.
3. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Ахминеева А.Х. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 134 / Kudryasheva IA, Novikova NE, Akhmineeva AKh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. Modern problems of science and education. 2013;3:134. Russian.
4. Намитоков А.М., Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10, № 3. С. 82–87 / Namitokov AM, Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Porkhanov VA. Medikamentoznoe lechenie ostrogo koronarnogo sindroma u patsientov s

khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (obzor literatury) [Medical treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review)]. Kardiologicheskiy vestnik. 2015;10(3):82–7. Russian.

5. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 2. С. 121–126 / Naumov AV, Prokof'eva TV, Saroyants LV, Polunina OS. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya neopterina pri infarkte miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease]. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):121–6. Russian.

6. Уклстая Т.А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 61–66. DOI: 10.12737/20426 / Uklstaya TA. Subklinicheskoe vospalenie, antioksidantnyy status i sostoyanie vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease]. Journal of new medical technologies. 2016;23(2):61–6. DOI: 10.12737/20426. Russian.

7. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Mora-Fernández C., Muros-de-Fuentes M., Pérez-Delgado N., Navarro-González J.F. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives // World J Biol Chem. 2015. Vol. 6, №4. P. 351–357 / Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, Muros-de-Fuentes M, Pérez-Delgado N, Navarro-González JF. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. World J Biol Chem. 2015;6(4):351–7.

8. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // J Biol Chem. 2015. Vol. 290, № 46. P. 27890–27900 / Li L, Wang Y, Gao W, Yuan C, Zhang S, Zhou H, Huang M, Yao X. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. J Biol Chem. 2015;290(46):27890–900.

9. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. 2006. Vol. 3, №11. P. e442 / Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):e442.

10. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases // Biomed Res Int. 2018. № 8. P. 1–17 / Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, Kaluzna-Oleksy M, Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. Biomed Res Int. 2018;8:1–17.

11. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Cordova C., Moraes C.F., Otavio T., Nobrega O.T. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults // Clinics (Sao Paulo). 2016. Vol. 71, № 12, P. 725–732 / Paula RS, Souza VC, Machado-Silva W, Almeida BRS, Daros AC, Gomes L, Ferreira AP, Brito CJ, Cordova C, Moraes CF, Otavio T, Nobrega OT. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. Clinics (Sao Paulo). 2016;71(12):725–32.

12. Rothnie K.J., Quint J.K. Chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction: effects on presentation, management, and outcomes // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2016. Vol. 2, № 2. P. 81–90 / Rothnie KJ, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction: effects on presentation, management, and outcomes // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2016;2(2):81–90.

13. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease // Lung. 2016. Vol. 194, № 3. P. 345–351 / Yuko K, Hiroshi K, Naoki I, Yoshihiro T, Tetsuya W, Kazuhisa A, Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. Lung. 2016;194(3):345–51.

14. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejia M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities // Sci Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 10801 / Buendia-Roldan I, Machuca N, Mejia M, Maldonado M, Pardo A, Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities // Sci Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 10801/ Buendia-Roldan I, Machuca N,

Mejía M, Maldonado M, Pardo A, Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep*. 2019;9(1):10801.

15. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury // *ClinSci (Lond)*. 2015. Vol. 129, № 12. P. 1011–1023 / Gao W, Yuan C, Zhang J, Li L, Yu L, Wiegman CH, Barnes PJ, Adcock IM, Huang M,

Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1011-23.

16. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2019. P. 139 / *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease* // *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; 2019.

Библиографическая ссылка:

Ахминеева А.Х., Кесплери Э.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени бронхообструкции и длительности хронической обструктивной болезни легких // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. №1. С. 5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-5-9.

Bibliographic reference:

Akhmineeva AKh, Kespleri EV, Polunina OS, Voronina LP, Polunina EA. Analiz urovnya belka Klotu u patsientov s infarktom miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v zavisimosti ot stepeni bronkhoobstruktsii i dlitel'nosti khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Analysis of klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in accordance with severity of airways obstruction and duration of chronic obstructive pulmonary diseases]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;1:5-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-5-9. Russian.

УДК: 616.127-005.8

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-10-13

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСОМЕТРИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Ю.В. ЛЕВИНА, О.А. КОЗЫРЕВ

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Россия, e-mail: adm@smolgtmu.ru

Аннотация. Смерть пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца чаще всего наступает вследствие развития её осложнений. Раннее выявление признаков их развития позволяет клиницисту принять превентивные меры профилактики. **Целью нашего исследования** стало изучение показателей электрического импеданса крови у пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным и неосложненным альвеолярным отеком легких, и сравнить их между собой и с показателями практически здоровых людей. **Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 140 пациентов, которым при поступлении был выставлен диагноз – острый коронарный синдром. В процессе обследования все пациенты были разделены на 4 группы: 1 – пациенты с инфарктом миокарда, 2 – пациенты с инфарктом миокарда, осложненным развитием альвеолярного отека легких, 3 – пациенты с нестабильной стенокардией, 4 – пациенты с нестабильной стенокардией, осложненной альвеолярным отеком легких. Для сравнения изучались показатели практически здоровых людей. **Методика эксперимента.** В статье описана впервые разработанная методика малоинвазивного определения электрического сопротивления крови у пациентов с острым коронарным синдромом. Показатели сопротивления крови у пациентов оценивались на частоте 100 Гц, 120 Гц, 1 кГц, 10 кГц, 100 кГц. Для анализа полученных данных построены их графические изображения. Наибольшей информативностью обладали данные, полученные на частоте 120 Гц. **Полученные результаты.** При анализе полученных показателей выявлены закономерности: если у пациентов с острым коронарным синдромом фазовый угол при частоте 120 Гц составляет $-55,1^\circ$ и меньше, то прогнозируют развитие отека легких в течение первых суток; если у пациентов с острым коронарным синдромом на частоте 120 Гц определяют фазовый угол от $-46,2^\circ$ до $-49,6^\circ$, то прогнозируют его неосложненное течение. **Выводы.** Впервые разработана методика малоинвазивной оценки импеданса образца крови. Используя эту методику, впервые были изучены показатели электрической сопротивляемости крови у пациентов с острым коронарным синдромом. Выявлены критерии возможного прогнозирования развития альвеолярного отека легких, как осложнения в течении острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии.

Ключевые слова: импеданс крови, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, альвеолярный отек легких.

DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES OF ELECTROIMPEDANCE BLOOD IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY
SYNDROME

Yu.V. LEVINA, O. A. KOZYREV

Smolensk state medical university, Krupskaya str., 28, Smolensk, 214019, Russia, e-mail: adm@smolgtmu.ru

Abstract. Death of patients with acute forms of coronary heart disease most often occurs due to the development of its complications. Early detection of signs of their development allows the physician to take preventive measures. **The research purpose** to study the electrical impedance of blood in patients with acute coronary syndrome, complicated and uncomplicated alveolar pulmonary edema, and compare them with each other and with the indicators of practically healthy people. **Materials and methods.** A survey of 140 patients who were diagnosed with acute coronary syndrome upon admission was conducted. During the examination, all patients were divided into 4 groups: the 1 group - the patients with myocardial infarction, the 2nd – the patients with myocardial infarction complicated by alveolar pulmonary edema, the 3rd – the patients with unstable angina, the 4rd – the patients with unstable angina complicated by alveolar pulmonary edema. For comparison, the indicators of practically healthy people were studied. **Experimental technique.** The article describes the developed technique for minimally invasive determination of blood electrical resistance in patients with acute coronary syndrome. Blood resistance indicators in patients were evaluated at a frequency of 100 Hz, 120 Hz, 1 kHz, 10 kHz, 100 kHz. To analyze the data obtained, their graphical images are constructed. The most informative data were obtained at a frequency of 120 Hz. **Results.** The analysis of the obtained indicators revealed a pattern: if patients with acute coronary syndrome have a phase angle at a frequency of 120 Hz of -55.1° or less, then they predict the development of pulmonary edema during the first day; if patients with acute coronary syndrome at a frequency of 120 Hz determine the phase angle from 46.2° to -49.6° , then predict its uncomplicated course. **Conclusion.** For the first time, a technique for minimally invasive evaluation of the impedance of a blood sample was developed. Using this technique, for the first time, the indicators of electrical resistance of blood in patients with acute coronary syndrome were studied. Criteria for possible prognosis of alveolar pulmonary edema as a complication during acute myocardial infarction or unstable angina have been identified.

Keywords: blood impedance, myocardial infarction, unstable angina, pulmonary edema.

Введение. В годовом исчислении 13,2% всех смертей приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), что делает ИБС – с 7,4 миллионами смертей – ведущей причиной смерти в мире [9]. И несмотря на тенденцию к снижению заболеваний сердечно-сосудистой системы, они по-прежнему занимают лидирующую позицию в причинах смертности населения как во всём мире, так и в нашей стране, в частности [2,5,8]. В стационарах чаще всего причиной смерти

является ишемическая болезнь сердца (у 49,4% больных), больше половины этих случаев составляет *инфаркт миокарда* (ИМ) (58,8% случаев) через развитие его осложнений (в 64% случаев), таких как кардиогенный шок – у 20%, фибрилляция желудочков – у 26%, отек легких – у 18%. Они чаще всего развиваются в течение первых суток течения острого ИМ [4]. Частота механических осложнений *острого инфаркта*

миокарда (ОИМ) снизилась до менее чем 1% с момента появления чрескожного коронарного вмешательства, но, хотя смертность в результате ОИМ снизилась в последние годы, бремя остается высоким. Механические осложнения ОИМ включают кардиогенный шок, разрыв свободной стенки, разрыв межжелудочковой перегородки, острую митральную регургитацию и инфаркт правого желудочка. Детальное знание осложнений и факторов их риска может помочь клиницистам в постановке ранней диагностики. Для благоприятного исхода необходима своевременная диагностика с соответствующей медикаментозной терапией и своевременным хирургическим вмешательством [7].

Цель исследования – изучить показатели электрического импеданса крови у пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным и неосложненным альвеолярным отеком легких, и сравнить их между собой и с показателями практически здоровых людей.

Материалы и методы исследования. На базе отделения для лечения пациентов с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска было проведено обследование 140 пациентов, которым при поступлении был выставлен диагноз – острый коронарный синдром. Эти пациенты обследовались в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при этой патологии, включая общеклинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с показателями некроза миокарда, высокочувствительные тропонины, исследование свертывающей системы крови, а также ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов. На основании полученных результатов обследования и клинических данных все пациенты были разделены на 4 группы: 1 – пациенты с инфарктом миокарда, 2 – пациенты с инфарктом миокарда, осложненным развитием альвеолярного отека легких, 3 – пациенты с нестабильной стенокардией, 4 – пациенты с нестабильной стенокардией, осложненной альвеолярным отеком легких. В каждой группе состояло по 35 человек. Средний возраст пациентов в 1 группе составил 58 ± 10 лет, женщин было 13 (37%), мужчин – 22 (63%). Во 2 группе было 24 (69%) мужчины и 11 (31%) женщин, средний возраст пациентов 59 ± 9 лет. 3 группа представлена 23 мужчинами (66%) и 12 женщинами (34%); средний возраст в группе – $58 \pm 9,4$ лет. В 4 группе состояло 20 мужчин (57%) и 15 женщин (43%); средний возраст $54 \pm 11,2$ лет. В контрольной группе состояло 35 практически здоровых людей, среди которых 24 мужчины (69%) и 11 женщин (31%), средний возраст – 46 ± 6 лет.

Методика эксперимента. Для определения сопротивления и электропроводности крови было разработано использовалась экспериментальная малоинвазивная методика его измерения (Заявлен патент на изобретение №2020114010, дата приоритета 3.04.2020 г.). Проводили исследование образца венозной крови путем определения импеданса и фазового угла импеданса на

частотах 100 Гц, 120 Гц, 1к Гц, 10 кГц, 100 кГц (рис. 1^{*}). Для этого у пациента с острым коронарным синдромом при поступлении производили забор 1 мл венозной крови в пластиковую пробирку с квадратным основанием (1) с 1 каплей раствора (5000 МЕ/мл) гепарина в ней. Затем пробирку фиксировали в держателе (2), на дно пробирки опускали перемешивающий якорь, выполненный из диэлектрического материала. После чего пробирку помещали в лабораторный термостат при заданной температуре 37°C и включали магнитную мешалку. Перемешивающий якорь является составной частью магнитной мешалки (3), магниты которой располагаются под дном пробирки на нижней стенке термостата. После этого в пробирку, зафиксированную держателем (2) в вертикальном положении, опускали измерительный зонд (4), который представляет собой корпус с 2 электродами (5), датчиком температуры (6) и проводами (7), соединяющими его с любым измерителем импеданса. На расстоянии 30 мм от нижней стенки корпуса измерительного зонда со всех сторон корпуса расположен выступ (9) на 1 мм высотой 5 мм для ограничения глубины погружения измерительного зонда в пробирку с образцом крови. На двух противоположных сторонах корпуса измерительного зонда расположены вертикальные пазы (8), по которым при опускании измерительного зонда выходит воздух из пробирки и поднимается кровь без образования пузырьков воздуха на поверхности образца, благодаря чему возможно погружение измерительного зонда в исследуемый образец венозной крови на 1–2 мм. Внутри корпуса измерительного зонда проведен датчик температуры (6), находящийся в непосредственном контакте с образцом крови. Кроме того, внутри корпуса измерительного зонда размещены 2 электрода (5), выполненные из металла, идентичного металлу медицинских игл для плевральных пункций; электроды (5) жестко зафиксированы на расстоянии 5 мм между собой и соединены с измерителем импеданса при помощи проводов (7). При стабилизации температуры образца на уровне 37°C магнитную мешалку включают и на частотах 100 Гц, 120 Гц, 1кГц, 10 кГц и 100 кГц производят измерение сопротивления и фазового угла образца крови.

Описанная методика позволяет избежать влияния сопротивления кожных покровов, жировой и мышечной ткани, сосудистого сопротивления, сопротивления нервных волокон. Не менее важным в данной методике является перемешивание цельной крови, препятствие оседанию форменных элементов крови и их равномерное распределение в изучаемом образце. Кроме того, поддержание постоянной температуры образца, позволяет оценить процессы в соответствии с условиями внутренней среды организма, так как существенное влияние на электрофизические свойства крови оказывает структурированность воды в составе крови, которая значительно зависит от температуры [6]. Получение данных в цифровом виде значительно снижает влияние субъективной оценки исследователя при обработке полученных данных, что присутствует в

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

других методах импедансного исследования сердечно-сосудистой системы [3].

Таблица 1

Показатели импеданса крови в исследуемых группах на разных частотах

	ИМ	ИМ+ОЛЖН	НС	НС+ОЛЖН	Контрольная группа
100 Гц	0,326 [0,313; 0,339]	0,226 [0,212; 0,235]	0,359 [0,333; 0,371]	0,238 [0,233; 0,244]	0,327 [0,319; 0,370]
120 Гц	0,318 [0,306; 0,332]	0,218 [0,205; 0,229]	0,342 [0,314; 0,353]	0,225 [0,220; 0,231]	0,311 [0,302; 0,355]
1 кГц	0,240 [0,229; 0,256]	0,149 [0,138; 0,158]	0,254 [0,226; 0,264]	0,148 [0,146; 0,156]	0,228 [0,214; 0,269]
10 кГц	0,219 [0,207; 0,236]	0,129 [0,118; 0,137]	0,221 [0,203; 0,242]	0,128 [0,125; 0,135]	0,204 [0,189; 0,247]
100 кГц	0,212 [0,201; 0,217]	0,124 [0,112; 0,131]	0,203 [0,187; 0,229]	0,124 [0,122; 0,130]	0,196 [0,180; 0,239]

Примечание: данные в табл. представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями. ИМ – пациенты с инфарктом миокарда, ИМ+ОЛЖН – пациенты с инфарктом миокарда, осложненным альвеолярным отеком легких, НС – пациенты с нестабильной стенокардией, НС+ОЛЖН – пациенты с нестабильной стенокардией, осложненной альвеолярным отеком легких

Таблица 2

Показатели угла фазового сдвига крови в исследуемых группах на разных частотах

	ИМ	ИМ+ОЛЖН	НС	НС+ОЛЖН	Контрольная группа
100 Гц	-51,4 [-52,2; -50,5]	-58,5 [-61,2; -58,1]	-50,8 [-51,8; -49,2]	-60,2 [-61,3; -59,6]	-51,3 [-55,0; -49,85]
120 Гц	-48,8 [-49,3; -47,5]	-55,7 [-59,0; -55,4]	-48,2 [-48,9; -46,9]	-57,6 [-58,6; -56,9]	-48,4 [-52,4; -47,1]
1 кГц	-18,1 [-18,4; -17,2]	-23,5 [-26,8; -23,0]	-17,8 [-19,5; -16,8]	-25,2 [-26,2; -24,5]	-18,3 [-21,2; -17,35]
10 кГц	-3,3 [-3,4; -3,1]	-5,7 [-7,8; -5,3]	-3,5 [-4,5; -3,3]	-6,1 [-6,8; -5,5]	-3,8 [-4,8; -3,6]
100 кГц	-4,9 [-5,2; -4,8]	-5,3 [-5,9; -4,6]	-5,3 [-5,5; -4,4]	-4,4 [-5,0; -3,8]	-5,2 [-5,9; -4,9]

Примечание: данные в таблице представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями. ИМ – пациенты с инфарктом миокарда, ИМ+ОЛЖН – пациенты с инфарктом миокарда, осложненным альвеолярным отеком легких, НС – пациенты с нестабильной стенокардией, НС+ОЛЖН – пациенты с нестабильной стенокардией, осложненной альвеолярным отеком легких

Результаты и их обсуждение. Статистический анализ данных в исследуемых группах проводился с помощью критерия Краскела-Уоллиса, значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для анализа полученных данных все показатели были переведены в графический вид. Показатели импеданса крови были представлены в виде линейных графиков. При оценке построенных графиков видно, что вся выборка разделилась на две группы. Одна из них включает в себя пациентов контрольной группы, пациентов с неосложненным течением инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, а вторую группу сформировали пациенты с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, осложненными альвеолярным отеком легких. Полученные результаты отражают общее направление изменений импеданса крови у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией при стабильном и осложненном течении заболеваний. Эти изменения прослеживались на частотах 100 Гц, 120 Гц, 1 кГц,

10 кГц и 100 кГц. Так при отсутствии острой левожелудочковой недостаточности на фоне инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, что расценивалось как их неосложненное течение, показатели импеданса у пациентов не отличались от контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии изменений физических свойств крови, в частности электропроводности. В то время как, при развитии отека легких отмечалось значительное изменение импеданса крови у пациентов, как с инфарктом миокарда, так и с нестабильной стенокардией. Отдельно следует отметить разницу импеданса крови у пациентов с изучаемой патологией на разных частотах. Показатели импеданса на частотах 100 Гц, 120 Гц и 1 кГц отличались значимо; разница между значениями на 1 кГц и 10 кГц уже менее выраженная, а на частотах 10 кГц и 100 кГц – не значительная. Это свидетельствует о том, что с повышением частоты воздействия теряется диагностическая ценность исследования.

Для примера представлена диаграмма графического изображения показателей импеданса крови в группах на частоте 120 Гц (рис. 2). По этому изображению видно, что снижение значений сопротивления крови ниже 0,250 Ом коррелирует с фактом развития альвеолярного отека легких. Следовательно, этот критерий можно считать диагностическим для развития острой левожелудочковой недостаточности на частоте 120 Гц.

Для сравнения показателей угла фазового сдвига были построены диаграммы в виде «ящик с усами» (рис. 3). При их анализе видно, что значения фазового угла у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда отличаются в зависимости от течения заболевания. Так при развитии альвеолярного отека легких показатели фазового угла значительно снижались, что свидетельствует о несостоятельности клеточных мембран и плохом прогнозе для пациента [1]. При стабильном течении заболевания показатели пациентов I и III групп не отличались от показателей у участников контрольной группы. С увеличением частоты тока наблюдается менее выраженная разница показателей между группами. Наибольшей диагностической ценностью обладает распределение показателей на частоте 120 Гц (рис. 3).

При анализе полученных показателей выявлены закономерность если у пациентов с острым коронарным синдромом фазовый угол при частоте 120 Гц составляет $-55,1^\circ$ и меньше, то прогнозируют развитие отека легких в течение первых суток; если у пациентов с острым коронарным синдромом на частоте 120 Гц определяют фазовый угол от $-46,2^\circ$ до $-49,6^\circ$, то прогнозируют его неосложненное течение. Уже на частоте 1 кГц видно, что некоторые значения пациентов II группы и участников контрольной группы совпадают, но при этом сохраняется значимое различие. Подобная тенденция прослеживается на частоте 10 кГц. При измерении угла фазового сдвига на частоте 100 кГц значения во всех исследуемых группах

распределены равномерно и невозможно их использовать для дифференциальной диагностики.

Выводы. Впервые разработана методика малоинвазивной оценки импеданса образца крови. Используя эту методику, впервые были изучены показатели электрической сопротивляемости крови у пациентов с острым коронарным синдромом. Выявлены критерии возможного прогнозирования развития альвеолярного отека легких, как осложнения в течении острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии.

Литература / References

1. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2017. №4. С. 365–384 / Gajvoronskij IV, Nichiporuk GI, Gajvoronskij IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometriya kak metod ocenki komponentnogo sostava tela cheloveka (obzor literatury) [Bioelectrical impedance analysis as a method of assessing the component structure of the human body (literature review)]. Vestnik SPbGU. Seriya 11. Medicina. 2017;4:365–84. Russian.
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. // Профилактическая медицина. 2018. №21(4). С. 4–12 / Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Bojcov SA. Sravnenie rossijskih regionov po urovnyu standartizovannykh koefitsientov smernosti ot vsekh prichin i boleznej sistemy krovoobrashcheniya v 2006–2016 gg. [Comparison of Russian regions by the level of standardized death rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006–2016]. Profilakticheskaya medicina. 2018;21(4):4–12. Russian.
3. Думлер А.А., Подтаев С.Ю., Степанов Р.А., Фрик П.Г. Практическое применение импедансной реографии в кардиологии – новые подходы // Альманах клинической медицины. 2016. №2. С. 179–185 / Dumler AA, Podtaev SYu, Stepanov RA, Frik PG. Prakticheskoe primenenie impedansnoj reografii v kardiologii - novye podhody [Practical application of impedance rheography in cardiology – new approaches]. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2016;44(2):179–85. Russian.
4. Кириллов В.В. Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах //

Доктор.Ру. 2016. №2. С. 27–33 / Kirillov VV. Dogospital'naya letal'nost' pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca pri ostryyh koronarnyyh sindromah [Prehospital mortality of patients with ischemic heart disease in acute coronary syndromes]. Doktor.Ru. 2016;2:27–33. Russian.

5. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. Москва: Росстат, 2017. 170 с. / Oksenojt GK, Nikitina SYu, Ageeva LI. Zdravooohranenie v Rossii. 2017: Statisticheskij sbornik [Healthcare in Russia. 2017: a Statistical compendium]. Moscow: Rosstat; 2017. Russian.

6. Сидоренко Г.Н., Лаптев Б.И., Горленко Н.П., Саркисов Ю.С., Антошкин Л.В. Возможности электрофизических методов исследования и термометрии для оценки структуры водосодержащих сред (растворов, растительных и животных объектов) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/7-3.pdf> (дата обращения 12.05.2016). DOI: 10.12737/20078 / Sidorenko GN, Laptev BI, Gorlenko NP, Sarki-ov YuS, Antoshkin LV. Vozmozhnosti elektrofizicheskikh metodov issledovaniya i termometrii dlya otsenki struktury vodosoderzhashchikh sred (ras-tvorov, rastitel'nykh i zhivotnykh ob'ektov) [opportunities of electrophysical methods of research and thermometry to estimate structure of water-containing mediums (solutions, vegetative and ani-mal objects)]. Journal of New Medical Technologies, e -edition. 2016 [cited 2016 May 12];2[about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/7-3.pdf>. DOI: 10.12737/20078.

7. Bajaj A., Sethi A., Rathor P., Suppogu N., Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management // J Investig Med. 2015. Vol. 63, №7. P. 844–855. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000232 / Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. J Investig Med. 2015;63(7):844–55. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000232.

8. Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction // Circulation. 2019. Vol. 125, N2. P. 245–258 / Niccoli G, Montone RA, Ibanez B. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2019;125(2):245–58.

9. Tibaut M., Mekis D., Petrovic D. Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2017. Vol. 14, №3. P. 150–159. DOI: 10.2174/1871525714666161216100553 / Tibaut M, Mekis D, Petrovic D. Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2017;14(3):150–9. DOI: 10.2174/1871525714666161216100553.

Библиографическая ссылка:

Левина Ю.В., Козырев О.А. Диагностические возможности электроимпедансометрии крови у пациентов с острым коронарным синдромом // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 10–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-10-13.

Bibliographic reference:

Levina YuV, Kozyrev OA. Diagnosticheskie vozmozhnosti elektroimpedansometrii krovi u patsientov s ostrym koronarnym sindromom [Diagnostic opportunities of electroimpedance blood in patients with acute coronary syndrome]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:10-13. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-10-13. Russian.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ
(обзор литературы)

Т.В. ЧЕСТНОВА*, А.В. МАРИЙКО*, А.А. РУДНЕВА**

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет, медицинский институт»,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия**ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Аннотация. Актуальность. Бактериальный вагиноз является одной из самых распространённых дисбиозов влагалища. Многие авторы предлагают разнообразные способы его лечения, но до настоящего времени вопрос о терапии бактериального вагиноза остаётся дискуссионным. Основными сложностями в лечении бактериального вагиноза являются частое возникновение рецидивов и растущая антибиотикорезистентность к препаратам, используемым в обычной клинической практике. **Особенности эпидемиологии, современные аспекты этиологии и патогенеза бактериального вагиноза.** Чаще всего бактериальным вагинозом страдают женщины, ведущие активную половую жизнь, в возрасте от 20 до 45 лет. Среди факторов, способствующих развитию бактериального вагиноза, выделяют: генетическую предрасположенность, особенности питания и сексуального поведения, расовую принадлежность. Наличие бактериального вагиноза повышает риск развития тяжёлых инфекций, передаваемых половым путём, так же бактериальный вагиноз может являться следствием другого основного заболевания или развиваться с ним параллельно. Состав микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозе крайне вариабелен при окраске по Граму, но в 70% случаев преобладает грамотрицательная флора. Иммунная реакция при бактериальном вагинозе имеет неполное соответствие с классическими представлениями о воспалительном процессе. **Последние известные данные о возбудителях бактериального вагиноза и их патогенах.** *Gardnerella vaginalis*, основной возбудитель бактериального вагиноза, обладает высокой вариабельностью по составу генов и факторов вирулентности. Данный возбудитель взаимодействует с другими представителями микробиоты влагалища, такими как *Mobiluncus spp.* и *Atopobium vaginae*, которые способствуют размножению анаэробной флоры и формированию плёнок. Данные взаимодействия рассматриваются в обзоре литературы. **Современные представления о диагностике бактериального вагиноза.** В разделе рассматриваются методы лабораторной диагностики, применяемые в России и за рубежом. Среди всех методов очень выгодно выделяется тест «Флороценоз-Бактериальный вагиноз», который легко интегрируется в уже существующие и используемые методы лабораторной диагностики, обладает высокими значениями диагностической чувствительности и диагностической специфичности. **Современные тактики лечения бактериального вагиноза.** В данном разделе рассматривается эффективность методов лечения, предложенных как российскими, так и зарубежными специалистами, осуществляется сравнение данных методов со стандартными методами, применяемыми по государственным клиническим рекомендациям. **Заключение.** Частота дисбиозов влагалища, в том числе и частота бактериального вагиноза имеет тенденцию к росту и требует к себе дополнительного внимания, кроме того, существующие рекомендации по лечению бактериального вагиноза требуют пересмотра и обновления.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, микробиоценоз влагалища, *Mobiluncus spp.*

BACTERIAL VAGINOSIS
(literature review)

T.V. CHESTNOVA*, A.V. MARIYKO*, A.A. RUDNEVA**

*Tula State University, Medical Institute, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia

**Ryazan State Medical University, Vysokovoltynaya Str., 9, Ryazan, 390026, Russia

Abstract. Relevance. Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common vaginal dysbiosis. Many authors offer a variety of ways to treat it, but to date, the issue of BV therapy remains controversial. The main difficulties in the treatment of BV are the frequent occurrence of relapses and the growing antibiotic resistance to drugs used in routine clinical practice. **Features of epidemiology, modern aspects of the etiology and pathogenesis of BV.** BV most often affects women who are sexually active, between the ages of 20 and 45. Among the factors contributing to the development of BV, there are: genetic predisposition, dietary habits and sexual behavior, race. The presence of BV increases the risk of developing severe sexually transmitted infections, and BV can also be a consequence of another underlying disease or develop in parallel with it. The composition of the vaginal microflora in BV is extremely variable when stained according to Gram, but in 70% of cases, gram-negative flora predominates. The immune response in BV is incompletely consistent with classical concepts of the inflammatory process. **Latest known data on BV pathogens and their pathogens.** *Gardnerella vaginalis*, the main causative agent of BV, is highly variable in the composition of genes and virulence factors. This pathogen interacts with other representatives of the vaginal microbiota, such as *Mobiluncus spp.* and *Atopobium vaginae*, which contribute to the multiplication of anaerobic flora and the formation of films. These interactions are discussed in a literature review. **Modern concepts of BV diagnostics.** The section discusses the methods of laboratory diagnostics used in Russia and abroad. Among all the methods, the test "Florocenosis-Bacterial vaginosis" stands out very favorably, which is easily integrated into the existing and used methods of laboratory diagnostics, has high values of diagnostic sensitivity and diagnostic specificity. **Modern tactics of BV treatment.** This section examines the effectiveness of treatment methods proposed by both Russian and foreign specialists, compares these methods with standard methods used according to state clinical guidelines. **Conclusion.** The frequency of vaginal dysbiosis, including the frequency of BV, tends to increase and requires additional attention; in addition, the existing recommendations for the treatment of BV require revision and updating.

Keywords: bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, vaginal microbiocenosis, *Mobiluncus spp.*

Актуальность. Проблема бактериального вагиноза (БВ) вызывает большой интерес как со стороны врачей, так и со стороны специалистов, изучающих состав и взаимодействия микроорганизмов влагалища. Повышенная активность вокруг данной проблемы связана с тем, что БВ занимает лидирующие позиции среди всех заболеваний влагалища по количеству выявляемых случаев. По данным иностранных и российских исследований среди различных групп женщин в зависимости от возраста и образа жизни БВ может встречаться от 15 до 80% случаев, так же частота обнаружения БВ среди беременных женщин может достигать 40% [2,13]. Частые рецидивы характерны для данной патологии и пропорциональны времени, прошедшему от окончания лечения. Так, в течении трёх – шести последующих месяцев в зависимости от типа лечения частота рецидивов может достигать 50%, через год после лечения рецидив может возникнуть в 70% случаев [2,13]. Так же БВ увеличивает восприимчивость к инфекциям, передаваемым половым путём. Риск заразиться ВИЧ инфекцией повышается в 4 раза, а гонореей в 2 раза [11,23]. Перечисленные выше факты говорят о том, что на данный момент человечество не обладает полным пониманием патологической физиологии и этиологии БВ, дополнительного изучения требуют возбудители данного заболевания и их взаимодействие друг с другом, необходимо разработать новые более эффективные подходы к лечению БВ.

Особенности эпидемиологии, современные аспекты этиологии и патогенеза БВ. Чаще всего БВ страдают женщины, ведущие активную половую жизнь, в возрасте от 20 до 45 лет, но доказанной связи между возрастом и наличием заболевания не существует. Однако, следует отметить, что у женщин и девушек до 25 лет БВ обнаруживается реже, чем у женщин более старших возрастных групп. Факторами, способствующими развитию БВ могут быть: генетическая предрасположенность, особенности питания и сексуального поведения, расовая принадлежность. Было обнаружено, что частота выявления БВ выше в популяциях афроамериканок и латиноамериканок по сравнению с популяциями женщин Европы, а самый низкий уровень заболеваемости был обнаружен у женщин народов Севера (не превышает 7%) [4].

В слизистой оболочке здорового влагалища можно обнаружить более 15 видов бактерий, что значительно осложняет изучение, поскольку биоценоз влагалища у животных значительно менее разнообразен, что не даёт возможности смоделировать схожую патологическую ситуацию. В здоровом состоянии преобладают *Lactobacillus*, которые занимают до 95% всей микрофлоры влагалища, продуцируют молочную кислоту, перекись водорода, что в свою очередь повышает кислотность среды и подавляет рост патогенной микрофлоры. При возникновении БВ ко-

личество *Lactobacillus* по отношению к другим микроорганизмам резко сокращается, при этом среди всех представителей влагалищной микрофлоры наибольшее значение приобретает *Gardnerella vaginalis*, которая создаёт условия для жизни и размножения других анаэробных бактерий влагалища.

К основным факторам, способствующим развитию БВ относят:

1) Длительное самостоятельное применение антибактериальных и противогрибковых препаратов, бесконтрольное использование гинекологических мазей, гелей и гинекологических свечей.

2) Частая смена половых партнёров, игнорирование средств защиты являются одними из самых значимых факторов развития заболевания. Многочисленными исследованиями было доказано наличие достоверной причинно-следственной связи между рецидивами БВ и незащищёнными половыми контактами с частой сменой полового партнёра или использованием нетрадиционных форм сексуальных отношений [7,21,26].

3) Частое необоснованное применение тампонов и прокладок.

4) Ослабление иммунитета, нарушение гормонального баланса (стресс, авитаминоз).

5) Не соблюдение личной гигиены (нерегулярная смена белья и редкие водные процедуры) значительно повышают вероятность развития БВ.

6) Использование внутриматочных контрацептивов.

7) Одним из факторов, способствующих развитию БВ, является дисбактериоз кишечника. Так более чем у 50% женщин выявляется сочетание БВ и дисбиотических процессов кишечника, что необходимо учитывать при назначении этиотропной антибиотикотерапии [5].

Нужно обратить внимание на то, что, с одной стороны, наличие БВ повышает риск развития тяжёлых инфекций, передаваемых половым путём, таких как вирус иммунодефицита человека, с другой стороны, БВ может являться следствием другого основного заболевания или развиваться с ним параллельно. Так наиболее часто БВ выявляют совместно с хламидиозом (около 25% случаев), трихомониаз обнаруживается в 5% случаев. Приблизительно в 70% случаев БВ культура бактерий является грамотрицательной (в основном за счёт *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*), а в 30% грамположительной (за счёт *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus agalactiae*) [8,20].

Патогенез БВ в основном обусловлен активностью *Gardnerella vaginalis*, которая в свою очередь способствует увеличению пула патогенной анаэробной микрофлоры *Atopobium vaginae*, повышает патогенность *Gardnerella vaginalis*, что и создаёт клиническую картину БВ. На рис.* наглядно представлено соотношение показателей при БВ.

* Рисунок данной статьи представлен на обложке 3

Иммунная реакция при БВ имеет неполное соответствие с классическими представлениями о воспалительном процессе. В исследованиях, проведённых *in vitro*, и *Gardnerella vaginalis*, и *Atopobium vaginae* вызывают высокую индукцию *IL-6* и *IL-8* в отличие от остальных бактерий, находящихся с ними в ассоциации. При этом, повышение уровня *IL-8* в классических экспериментах соответствует повышению уровня гранулоцитов и Т-лимфоцитов в области поражения, но, не смотря даже на повышение уровня *IL-1β*, признаков воспалительного процесса (повышения уровня лейкоцитов) не наблюдается, но отмечается повышение уровня Т-хелперов. Бактерии, находящиеся в составе биоплёнок, способны продуцировать ферменты, разрушающие *IgA* и *IgM*. При здоровом состоянии влагалища, когда в его микробиоценозе преобладают *L. crispatus*, отмечаются низкие значения *IL-1β* и *IL-8*, но при этом уровень ингибитора секреторной протеазы лейкоцитов находится на высоком уровне. При БВ происходит повышение уровня *IL-1β* и значительное понижение уровня ингибитора секреторной протеазы лейкоцитов, а уровень *IL-8* от случая к случаю крайне нестабилен [3,25]. Клинические признаки БВ

1) Влагалищные выделения становятся более обильными, приобретают сероватый цвет, но не изменяют однородную консистенцию, могут приобретать неприятный рыбный запах, который может проявляться или усиливаться во время полового акта или менструации, что объясняется тем, что кровь и сперма имеют щелочную среду, а, значит, могут усугублять дисбиоз влагалища. Подобный эффект наблюдается, когда девушки, обнаруживая специфический запах, стараются использовать гигиенические гели и мыла, что ещё больше сдвигает *pH* среды в щелочную сторону и усугубляет заболевание.

2) Могут нарушаться менструальные циклы, появляется слизь и гной в крови.

3) Появляется дискомфорт и болезненность во влагалище, дизурические расстройства. Зуд и жжение обычно не выражены при БВ, наличие данных клинических признаков может свидетельствовать о аэробном вагините.

4) Чаще всего больные обращаются за помощью из-за частых рецидивов перечисленных выше симптомов.

Последние известные данные о возбудителях бактериального вагиноза и их патогенах. Возбудители БВ представляют из себя комплекс микробов: *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptoniphilus spp*, *Prevotella bivia*. *Gardnerella vaginalis* не только создаёт условия для жизни других патогенных микроорганизмов, но и сама лучше проявляет свои вирулентные свойства в присутствии комменсалов. Кроме того, *Gardnerella vaginalis* обладает высокой вариабельностью по составу генов и факторов вирулентности. Изначально для классификации *Gardnerella vaginalis* использовались фенотипические тесты по липазной, галактозидазной активности и по способности

гидролизовать гиппурат натрия, что давало возможность выделить 8 биотипов. В дальнейшем при построении филогенетического дерева было выделено 4 группы штаммов, которые отличаются структурой и размером генома и по *GC*-составу. Некоторые авторы считают, что стоит рассматривать каждую отдельную ветвь как отдельный вид [8]. На данный момент человечеству известно о 123 штаммах *Gardnerella vaginalis*. При исследовании района межгенного спейсера между генами *16S* и *23S-rRNA* выделили три подгруппы штаммов. Было обнаружено, что при БВ чаще встречались штаммы из первой подгруппы (93) и реже из второй (24) и третьей (6) [8]. Штаммы первой подгруппы обладают самыми высокими показателями вирулентности и чаще всего встречаются при остром течении БВ. Часто первая подгруппа штаммов образует ассоциацию с третьей и редко со второй, у женщин с бессимптомным течением БВ чаще всего выявлялись представители второй подгруппы штаммов с самым низким набором факторов вирулентности. По данным канадских учёных только два из четырёх выделенных видов обладают способностью к выработке нейраминидазы, а по данным исследования 2016 года из 77 выделенных штаммов *Gardnerella vaginalis* с подтверждённым наличием гена сиалидазы, способность к синтезу активного фермента обладали только 36 штаммов, что говорит о необходимости дополнительного изучения экспрессии нейраминидазы [28]. Далеко не все виды *Gardnerella vaginalis* способны к образованию биоплёнок, что является важным патогенным свойством, многие из них могут существовать в планктонной форме. Так же во влагалище имеются и другие микроорганизмы, способные создавать ассоциации, к ним относятся *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, но *Gardnerella vaginalis* превосходит их всех по общей совокупности патогенных свойств. В состав плёнок кроме *Gardnerella vaginalis* часто входят *Mobiluncus spp.* и *Atopobium vaginae* в значительных количествах. *Atopobium vaginae* является маркером БВ, в 99,5% случаев в биоплёнках *Atopobium vaginae* находится совместно с *Gardnerella vaginalis*. Одновременное присутствие *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* свидетельствует о тяжёлой форме БВ. Формирование плёнок с одной стороны помогает избежать иммунной реакции, а с другой многократно повышает устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, благодаря системе кворума. Наиболее часто в лечении БВ используют антибиотик – клиндамицин и противопаразитарный и противомикробный препарат – метронидазол, но с течением времени данные препараты имеют тенденцию к утрате положительного клинического эффекта. Исследования зарубежных авторов показывают, что базовая устойчивость анаэробных бактериальных изолятов достигает 20%, а после терапии клиндамицином устойчивость превышала 50% [22,28]. Устойчивость *Gardnerella vaginalis* к метронидазолу во время рецидива отмечалась в чуть менее 70% штаммах, но устойчивость *Gardnerella vaginalis* к антибиотикам требует дополнительного изучения, поскольку количество биоваров *Gardnerella vaginalis* велико, и каждый из

этих биоваров обладает собственными значениями антибиотикорезистентности, кроме того на показатели устойчивости влияет присутствие других патогенных бактерий. Так, эффективность метронидазола снижается до 54,5%, если в отделяемом присутствуют стрептококки и стафилококки [15]. Некоторые исследования показывают, что в отношении *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* клиндамицин обладает большей активностью, но, при этом, значительно сокращает популяцию *Lactobacillus* влагалища (*Lactobacillus crispatus* – 100%, *Lactobacillus jensenii* – 96%) [11,19]. Так же преимущество метронидазола по сравнению с клиндамицином заключается в способности уничтожать биоплёнки. Исследования так же подтверждают эффективность метронидазола в отношении *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*. Так необходимо отметить, что *Gardnerella vaginalis* не может жить в кислой среде (отсутствует ген *ArsR*), поэтому присутствие лактобактерий в большом количестве значительно замедляет либо полностью прекращает размножение *Gardnerella vaginalis*, данный аспект лежит в основе предотвращения большей части рецидивов [17].

Важное значение имеет соотношение *Lactobacillus* разных видов во влагалище. *Lactobacillus* снижают значение pH среды за счёт синтеза молочной кислоты, перекиси водорода, бактериоцина. Преобладание *Lactobacillus crispatus* является наиболее благоприятным, поскольку синтезирует молочную кислоту и обеспечивает стабильность влагалищной микробиоты. Преобладание *Lactobacillus iners* является признаком дисбиоза, поскольку обладает низкой способностью к синтезу и не может обеспечивать переход к преобладанию *Lactobacillus crispatus* [24].

Одним из представителей комменсалов является *Mobiluncus*. Постоянными обитателями урогенитального тракта являются два вида *Mobiluncus mulieris* и *Mobiluncus curtisii* (может провоцировать сильный воспалительный процесс влагалища). Данные возбудители передаются преимущественно половым путём при незащищённых половых контактах, так же контаминация влагалища может происходить из прямой кишки, отмечались случаи контактной передачи бактерий. *Mobiluncus* не вызывает самостоятельного заболевания, обычно его обнаруживают при смешанных инфекциях урогенитального тракта в том числе и при БВ. *Mobiluncus* образует ассоциации с *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* и с грибами рода *Candida*. При снижении кислотности влагалища комменсальные микробы получают возможность к размножению, лимфо- и гематогенному распространению в тканях мочеполовой системы с развитием воспалительного процесса матки, маточных труб, яичников.

Необходимо обратить внимание на *Atopobium vaginae* *Lactobacillus iners* – микроорганизм, который часто сопровождает БВ, но в условиях нормального состояния влагалища и субкомпенсированного БВ (наличие *Gardnerella vaginalis* в больших количествах с сохране-

нием *Lactobacillus spp.*) *Atopobium* не выявляется, основная причина его отсутствия полное подавление размножение данного возбудителя веществами, выделяемыми *Lactobacillus*. *Atopobium vaginae* обнаруживается у женщин в 80% случаях с рецидивирующим БВ, которые прошли курс антибактериальной терапии (метронидазолом, цефалоспоридами, линкозамидами – клиндамицин), а через 3–6 месяцев у них развился рецидив БВ в декомпенсированной форме. После прохождения курса антибактериальной терапии происходит формирование ассоциаций анаэробных микроорганизмов с *Atopobium vaginae*, кроме того, возбудителей достаточно тяжело выявить с помощью бактериологического метода. Бактерии приобретают устойчивость к ряду антибиотиков, таких как метронидазол, клиндамицин. Но, нужно обратить внимание, что *Atopobium vaginae* это прежде всего маркер БВ, и в особом антибактериальном лечении для элиминации данного микроба нет необходимости, половым путём *Atopobium* не передаётся. В организме взрослых (женщин, мужчин) и детей нет транзитного, острого или хронического носительства этого маркера. Если у пациента выделен *Atopobium vaginae*, то надо скорректировать лечение таким образом, чтобы элиминировать микроорганизмы, вызвавшие появление *Atopobium*, это могут быть *Streptococcus* групп B, C, G; семейство *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*); *Staphylococcus*; *Mobiluncus*; *Bacteroides*; *Gardnerella vaginalis*; *Prevotella*; *Fusobacteriales*; *Mollicutes*; *Ureaplasma*; грибы рода *Candida*.

Показатель нормы *Atopobium vaginae* в процентном содержании микробной массы в анализе из материала уретры, влагалища и шейки матки – от 0,1 до 1% включительно или до 10⁴ ГЭ/образец. Шейка матки – стерильная зона, то есть, здесь не должно быть никакой микрофлоры. В микроскопии мазка имеются сходства с *Corynebacterium*. При этом, первые выделенные культуры *Atopobium vaginae* в вагинальном содержимом женщин рассматривались как новые представители нормальной микрофлоры влагалища рода *Lactobacillus*, что было следствием выявления некоторой перекись-продуцирующей активности микроорганизма. И на сегодняшний момент только методы молекулярной диагностики (ПЦР) позволяют обнаруживать *Atopobium vaginae* при исследовании вагинального содержимого.

БВ часто бывает ассоциирован с грибами рода *Candida*, так у каждой второй беременной женщины титры *Candida spp.* выше диагностического. Ассоциации *Candida spp.* с *Staphylococcus aureus* и с *Escherichia coli* в титрах, превышающих 3 lg КОЕ/мл, можно считать одним из факторов, поддерживающих воспалительный процесс [6,19].

Современные представления о диагностике БВ. Диагностика БВ по клиническим рекомендациям зарубежных авторов проводится по критериям *Amsel* и методу подсчёта баллов по *Nugent*. По клиническим рекомендациям российских авторов для диагностики БВ могут быть использованы: метод подсчёта баллов

по *Nugent*, критерии *Amsel*, исследование культур – используется только для изучения организации и ассоциаций микроорганизмов влагалища, использование экспресс тест-систем, основанных на особенностях биохимических процессов.

Критерии *Amsel* включают в себя:

1) Наличие жидких сероватых белей с характерным неприятным запахом.

2) Кислотность выделений смещается в щелочную сторону $pH > 4,5$.

3) Положительный аминный тест: при добавлении 10% раствора гидроксида калия к влагалищным выделениям появляется характерный «рыбный запах».

4) При микроскопии отделяемого обнаруживаются ключевые клетки – поверхностные клетки многослойного влагалищного эпителия, на которые по всей поверхности плотно и в большом количестве налипают мелкие грамотрицательные бактерии.

Метод подсчёта баллов по *Nugent* основан на результатах микроскопии мазка, окрашенного по Граму, с оценкой соотношения различных морфотипов. В настоящее время это метод является «золотым стандартом» в диагностике БВ. При анализе не учитываются морфотипы, не связанные с БВ, клиническая интерпретация промежуточных состояний затруднена.

На данный момент тест «Флороценоз-Бактериальный вагиноз» является наиболее точным и удобным для повсеместного использования. К его преимуществам относят:

1. Единственный молекулярный метод диагностики БВ, разработанный в России.

2. Имеет разрешение к применению в Российской Федерации для диагностики БВ.

3. В результате исследования клиницист получает заключение, а не абстрактные цифры.

4. Тест прошёл неоднократную международную валидацию и показал высокие значения диагностической чувствительности и диагностической специфичности.

5. В основе теста – полимеразная цепная реакция в реальном времени, соответственно, тест легко интегрируется в имеющуюся ПЦР-лабораторию любого учреждения.

В табл. 1** наглядно показана интерпретация результатов теста в зависимости от соотношения бактериальных клеток в образце.

В качестве метода интерпретации может быть использован КС 1 – коэффициент, отражающий патогенетические основы БВ. Представляет собой соотношение логарифма количества *Lactobacillus* к логарифму суммы количеств *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. В табл. 2 представлена интерпретация значений полученных коэффициентов.

На данный момент известны экспресс-тесты на БВ. Принцип работы данных тестов заключается в

определении активности фермента сиалидазы, чувствительность теста может достигать 94% а специфичность 98% [9]. Известны тест-системы, в основе которых лежит определение пролин-аминопептидазная активности, чувствительность данного теста может достигать 92% [27].

Таблица 2

Интерпретация значений полученных коэффициентов

Значение соотношения	Интерпретация результатов
$\frac{\lg Lact}{\lg (Gv + Av)} \leq 0,5$	Бактериальный вагиноз
$\frac{\lg Lact}{\lg (Gv + Av)} \geq 1$	Бактериальный вагиноз не выявлен
$\frac{\lg Lact}{\lg (Gv + Av)} = 0,5 - 1$	Промежуточный тип флоры

Современные тактики лечения БВ. По существующим на данный момент клиническим рекомендациям в лечении БВ используют: для местного применения: метронидазол, 0,75% гель – препарат вводят во влагалище 2 раза в день в течение 5 суток, клиндамицин 2% крем – препарат вводят во влагалище 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 суток. Препараты для приёма внутрь включают: метронидазол – препарат принимают по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение семи дней. При этом местное применение метронидазола показывает большую эффективность по сравнению с приёмом внутрь (эффективность оценивается, как 82% против 62% соответственно) [9].

Возбудители БВ часто обнаруживаются у двух половых партнёров одновременно. Известны случаи передачи возбудителей от мужчин к абсолютно здоровым женщинам. До сих пор остаётся не доказанным предположение об эффективности параллельного антибактериального лечения полового партнёра женщины, страдающей БВ. По данным более поздних исследований параллельная антибиотикотерапия двух половых партнёров не даёт значимых результатов в лечении БВ и не влияет на частоту рецидивов заболевания [1,12]. По данным более новых исследований параллельное антибактериальное лечение половых партнёров в общем снижает жизнеспособность и разнообразие влагалищной микробиоты [26]. Дополнительные исследования в области половой передачи БВ помогут более детально понять патогенез данного дисбиоза.

** Табл. 1 данной статьи представлена на обложке 3

Таблица 3

Современные варианты терапии бактериального вагиноза

Вариант терапии	Положительные и отрицательные аспекты терапии
Двухэтапный метод лечения: на первом этапе используют антибиотики (克林дамицин или метронидазол) или антисептики, на втором этапе используются вагинальные пробиотики (<i>Lactobacillus acidophilus</i> / <i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> GR-1 и <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-4 – в дозе не менее 10 ⁷ КОЕ/сут), так же может использоваться молочная кислота [6,9,11].	Данный метод включён в российские рекомендации по лечению БВ. На основании десяти рандомизированных клинических исследований было доказано, что двухэтапная схема лечения с использованием пробиотиков интравагинально оказалась эффективна в 83% случаев, а внутрь в 87% случаев, но самым эффективным оказалось одновременное применение антибактериального лечения и пробиотиков, эффективность достигает 91% [6,11]. С одной стороны, использование молочной кислоты является физиологически важным, с другой, мало эффективным, поскольку молочная кислота быстро абсорбируется и метаболизируется, но, не смотря на это, совместное применение метронидазола и молочной кислоты показывают высокую эффективность. Так, по данным исследования, проведённого российскими специалистами в 2019 году, среди женщин, которые получали данную терапию, рецидивирование заболевания наблюдалось только у 1,9% пациенток [6,11].
Использование комбинированных препаратов, содержащих метронидазол и миконазол (свечи, содержащие метронидазол – 500 мг и миконазол – 100мг принимать два раза в сутки в течении семи дней) [3].	Данный способ показал себя эффективным при ассоциации анаэробной флоры влагалища с грибами или коковой флорой. Препараты способствуют увеличению количества у 98% пациенток, что снижает риск развития рецидива. Кроме того, были проведены исследования, показывающие зависимость действия комбинированного препарата от состава вспомогательного вещества. Так большую эффективность показал Суппозир АМ, который относится к полусинтетическим глицеридам, обладает очень высокими мукоадгезивными и биоадгезивными свойствами [3,24].
Использование комбинированных препаратов метронидазол и миконазол – свечи 2 раза в сутки в течении 7 дней, клиндамицина – крем 2% один раз в сутки в течение 6 дней перед сном с последующим применением пробиотиков, содержащих <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 и <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 (1×10 ⁹ КОЕ/г) по одной капсуле 1 раз в сутки в течении 15 дней [1,2].	Метод показал высокую клиническую (на тридцатые сутки после лечения патологические выделения не обнаруживались у 96% пациенток) и микробиологическую эффективность по данным рандомизированного исследования, проведённого в 2019 году. Но после использования клиндамицина 17,2% больным потребовалось дополнительное антимикотическое лечение (присутствие грибов рода <i>Candida</i>) [1,2].
Для лечения частых рецидивов используют деквалиния хлорид – поверхностно-активное вещество (четвертичное соединение аммония). Курс лечения 6 дней одна вагинальная таблетка (10 мг) каждый день курса перед сном [7].	Его клиническая активность сравнима с клинической активностью клиндамицина и метронидазола. Вызывает цитоллиз клеточных мембран, снижает активность ферментов гликолиза микроорганизмов, ассоциированных с БВ [7].
Для лечения частых рецидивов рекомендуется использование комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол в течение пяти дней ежемесячно на протяжении года [1,2].	Данный способ более эффективен относительно использования деквалиния хлорида и других антисептиков, поскольку охватывает более широкий спектр ассоциированных с БВ микроорганизмов [1,2,15].
Комбинированное применение двухэтапное применение деквалиния хлорид на первом этапе и препарата <i>Lactobacillus</i> с эстролом – на втором [7].	Данный метод лечения показывает высокую эффективность в рандомизированных исследованиях. Так через два месяца после лечения количество женщин с значением pH вагинальных выделений менее 4,5 составило 83,3%, положительный аминный тест имели только 2,9%, показатели выздоровления составляли 93,2% по сравнению с этиотропной монотерапией (克林дамицин, метронидазол) – 75% и этиотропной монотерапией (克林дамицин, метронидазол) с добавлением препарата лактобактерий с эстролом – 92,6% [7].
Использование клиндамицина один раз в сутки интравагинально на ночь в течении 5 дней (5 грамм крема – 100 мг действующего вещества) в сочетании с препаратом содержащем штаммы <i>Bacillus subtilis</i> и <i>Bacillus licheniformis</i> – аэробные спорообразующие бактерии, обладающие антисептической активностью по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре. Синтезируют бактерицины, более 200 антибиотикоподобных веществ, дипикколиновую кислоту. Данные микроорганизмы самостоятельно уничтожаются менее чем через 36 часов. В проводимых исследованиях данный препарат назначали параллельно с началом лечения клиндамицином, сначала <i>per os</i> за 30 минут до еды по одной капсуле два раза в сутки в течение 10 дней, далее интравагинально с шестого дня лечения в течение 10 дней, так же данный препарат назначали в течение 10 дней после менструации для предотвращения рецидивов [10,25].	По данным исследования у 96,5% испытуемых отмечались выраженные улучшения клинической и лабораторной симптоматики, так же в течение 30 дней состав <i>Lactobacillus</i> влагалища нормализовался у 94,7% испытуемых. Так же авторы отмечают, что в ходе лечения препарат не вызвал побочных эффектов, которые бы свидетельствовали о необходимости прекращения терапии.

Заключение. БВ является крайне многогранным и сложным дисбиозом влагалища, на основании представленных выше фактов, можно сказать, что крайне сложно подобрать эффективный и абсолютно однозначный метод лечения. Кроме того, стандартные клинические рекомендации не только в России, но и во всём мире требуют дополнения и пересмотра. Многие аспекты, в частности, касающиеся патогенеза, генетического состава, изменчивости и антибиотикорезистентности *Gardnerella vaginalis* и других

возбудителей БВ остаются до конца не выясненными. Частота дисбиозов влагалища, в том числе и частота БВ, имеет тенденцию к росту и требует к себе дополнительного внимания, кроме того, изучение данного дисбиоза может решить некоторые вопросы о структуре и лечении других дисбиозов.

Литература / References

1. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз: возможность увеличения продолжительности ремиссии // Акушерство и гинекология. 2017. № 1. С. 83–

88. DOI:10.18565/aig.2017.1.83-8 / Balan VE, Tikhomirova EV, Ovchinnikova VV. Retsidiviruyushchiy bakterial'nyy vaginoz: vozmozhnost' uvelicheniya prodolzhi-tel'nosti remissii [Recurrent bacterial vaginosis: the possibility of increasing the duration of remission]. Akusherstvo i ginekologiya. 2017;1:83-8. DOI:10.18565/aig.2017.1.83-8. Russian.

2. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий // PMЖ. Мать и дитя. 2019. №2(4). С. 307–313. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313 / Dikke GB. Bakterial'nyy vaginoz: novye aspekty etiopatogeneza i vybora terapevticheskikh strategiy [Bacterial vaginosis: new aspects of etiopathogenesis and the choice of therapeutic strategies]. RMZh. Mat' i ditya. 2019;2(4):307-13. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313. Russian.

3. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза // PMЖ. Мать и дитя. 2018. № 2. С. 174–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177 / Ibragimova DM, Dobrokhotova YuE. Podkhody k lecheniyu bakterial'nogo vaginoza [Approaches to the treatment of bacterial vaginosis]. RMZh. Mat' i ditya. 2018;2:174-7. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177. Russian.

4. Крысанова А.А. Gardnerella vaginalis: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 1. С. 59–68. DOI: 10.17816/JOWD68159-68 / Krysanova AA. Gardnerella vaginalis: genotipicheskoe i fenotipicheskoe raznoobrazie, faktory virulentsnosti i rol' v patogene-ze bakterial'nogo vaginoza [Gardnerella vaginalis: genotypic and phenotypic diversity, virulence factors, and role in the pathogenesis of bacterial vaginosis]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2019;68(1):59-68. DOI: 10.17816/JOWD68159-68. Russian.

5. Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 143–149. DOI: 10.18565/aig.2018.5.143-149 / Kuznetsova IV, Chilova RA. Bakterial'nyy vaginoz i vul'vovaginal'nyy kandidoz [Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis]. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;5:143-9. DOI: 10.18565/aig.2018.5.143-149. Russian.

6. Летяева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. № 19(2). С. 100–104. DOI: 10.17116/rosakush201919021100 / Letyaeva OI. Bakterial'nyy vaginoz: sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy dlitel'nogo kontrolya [Bacterial vaginosis: current opportunities and prospects for long-term control]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2019;19(2):100-4. DOI: 10.17116/rosakush201919021100. Russian.

7. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? // Медицинский совет. 2019. № 7. С. 93–103. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103 / Malova IO, Afanas'eva IG. Bakterial'nyy vaginoz: est' li al'ternativa traditsionnym preparatam? [Bacterial vaginosis: is there an alternative to traditional drugs?]. Meditsinskiy sovet. 2019;7:93-103. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103. Russian.

8. Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю., Байрамова Г.Р., Межевитинова Е.А., Любасовская Л.А., Гордеев А.Б., Абакарова П.Р., Шубина Е.С., Гольцов А.Ю. Молекулярное типирование штаммов Gardnerella vaginalis, выделенных у женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза // Бактериология. 2018. № 3(4). С. 26–32. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-4-26-32 / Priputnevich TV, Murav'eva VV, Donnikov AE, Trofimov DYU, Bay-ramova GR, Mezhevitinova EA, Lyubasovskaya LA, Gordeev AB, Aba-karova PR, Shubina ES, Gol'tsov AYU. Molekulyarnoe tipirovanie shtammov Gardnerella vaginalis, vydelennykh u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s verifitsirovannym diagnozom bakterial'no-go vaginoza [Molecular typing of Gardnerella vaginalis strains isolated in women of reproductive age with a verified diagnosis of bacterial vaginosis]. Bakteriologiya. 2018;3(4):26-32. DOI:10.20953/2500-1027-2018-4-26-32. Russian.

9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015 / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh bakterial'nykh vaginozom [Federal clinical guidelines for the management of patients with bacterial vaginosis]. Moscow; 2015. Russian.

10. Сторчак А.В., Грищенко О.В. Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагалища // Охрана материнства и детства. 2017. №2(30). С. 67–75 / Storchak AV, Grishchenko OV. Problemnye voprosy vosstanovleniya biotsenoza vlagalishcha [Problematic issues of restoring the vaginal biocenosis]. Okhrana materinstva i detstva. 2017;2(30):67-75. Russian.

11. Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы

дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза // PMЖ. Мать и дитя. 2020. №3(1). С. 39–43. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43 / Chilova RA, Proklova GF, Goncharenko NV. Problemy differentsial'noy diagnostiki i lecheniya bakterial'nogo vaginoza [Problems of differential diagnosis and treatment of bacterial vaginosis]. RMZh. Mat' i ditya. 2020;3(1):39-43. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43. Russian.

12. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis // Cochrane Database Syst Rev. 2016. Vol. 10. P. CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2 / Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.

13. Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections // Mil Med Res. 2016. Vol. 3. P. 4. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5 / Bautista CT, Wurapa E, Sateran W. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. Mil Med Res. 2016;3:4. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5.

14. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection // Int J Microbiol. 2017. Vol. 2017. P. 4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404 / Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. Int J Microbiol. 2017;2017:4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.

15. Brown R.G., Marchesi J.R., Lee Y.S. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin // BMC Med. 2018. Vol. 16, N. 1. P. 9. DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x / Brown RG, Marchesi JR, Lee YS. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. BMC Med. 2018;16(1):9. DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x.

16. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis — limitations and need for innovation // J Infect Dis. 2016. Vol. 214, N. 1. P. 14–20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159 / Bradshaw CS, Sobel JD. Current treatment of bacterial vaginosis — limitations and need for innovation. J Infect Dis. 2016;214(1):14-20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159.

17. Cox C., Watt A.P., McKenna J.P., Coyle P.V. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016. Vol. 35, N. 3. P. 481–487. DOI: 10.1007/s10096-015-2564-x / Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(3):481-7. DOI: 10.1007/s10096-015-2564-x.

18. Di Giulio D.B., Callahan B.J., Mc Murdie P.J. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. Vol. 112, N. 35. P. 11060–11065. DOI: 10.1073/pnas.1502875112 / Di Giulio DB, Callahan BJ, Mc Murdie PJ. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015;112(35):11060-5. DOI: 10.1073/pnas.1502875112.

19. Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. BMC Infect Dis. 2016. Vol. 16. P. 180. DOI: 10.1186/s12879-016-1513-3 / Dols JA, Molenaar D, van der Helm JJ. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. BMC Infect Dis. 2016;16:180. DOI: 10.1186/s12879-016-1513-3.

20. Eastment M.C., McClelland R.S. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV // AIDS. 2018. Vol. 32, N. 6. P. 687–698. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001768 / Eastment MC, McClelland RS. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. AIDS. 2018;32(6):687-98. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001768.

21. Hay P. Bacterial vaginosis // Version 1. F1000Res. 2017. Vol. 6. P. 1761. DOI: 10.12688/f1000research.11417.1 / Hay P. Bacterial vaginosis. Version 1. F1000Res. 2017;6:1761. DOI: 10.12688/f1000research.11417.1.

22. Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal microbiomes associated with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis // Front Public Health. 2018. Vol. 6. P. 78. Review. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00078 / Kaambo E, Africa C, Chambuso R, Passmore JS. Vaginal microbiomes associated with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis. Front Public Health. 2018;6:78. Review.

DOI: 10.3389/fpubh.2018.00078.

23. Muzny C.A., Schwebke J.R. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses // *J Infect Dis*. 2016. Vol. 214, N. 1. P. 1–5. DOI: 10.1093/infdis/jiw121 / Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis*. 2016;214(1):1–5. DOI: 10.1093/infdis/jiw121.

24. Hardy L., Jespers V., Abdellati S., De Baetselier I. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm // *Sex Transm Infect*. 2016. Vol. 92, N. 7. P. 487–491. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475 / Hardy L, Jespers V, Abdellati S, De Baetselier I. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect*. 2016;92(7):487–91. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475.

25. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis // *Clin Microbiol Rev*. 2016. Vol. 29. P. 223–238. DOI: 10.1128/CMR.00075-15 / Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:223–38. DOI: 10.1128/CMR.00075-15.

26. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A. Combined oral

and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, N. 1. P. e0190199. DOI: 10.1371/journal.pone.0190199.

27. Schellenberg J.J., Paramel Jayaprakash T., Withana Gamage N. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N. 1. P. e0146510. DOI: 10.1371/journal.pone.0146510 / Schellenberg JJ, Paramel Jayaprakash T, Withana Gamage N. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146510. DOI: 10.1371/journal.pone.0146510

28. Xiao B., Wu C., Song W. Association Analysis on Recurrence of Bacterial Vaginosis Revealed Microbes and Clinical Variables Important for Treatment Outcome // *Front Cell Infect Microbiol*. 2019. Vol. 9. P. 189. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00189 / Xiao B, Wu C, Song W. Association Analysis on Recurrence of Bacterial Vaginosis Revealed Microbes and Clinical Variables Important for Treatment Outcome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:189. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00189.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А. Бактериальный вагиноз (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 14–21. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-14-21.

Bibliographic reference:

Chestnova TV, Mariyko AV, Rudneva AA. Bakterial'nyy vaginoz (obzor literatury) [Bacterial vaginosis (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;1:14-21. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-14-21. Russian.

ГЕПАТИТ С У ПОЖИЛЫХ

Ю.Г. ПРИТУЛИНА, С.Е. ПРОКОПЕНКО

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: inf-vgma@rambler.ru

Аннотация. Введение. Увеличение продолжительности жизни населения в цивилизованных странах, рост доли пожилых в структуре населения в большинстве стран мира определяют повышение удельного веса возрастных патологий в структуре заболеваемости. Вирусные гепатиты, передающиеся парентеральным путём, занимают особое место среди всех хронических заболеваний. Это связано с широкой распространенностью стертых, бессимптомных форм, трудно диагностируемых, чаще дающих хронизацию процесса и осложняющихся циррозом печени, а в ряде случаев гепатоцеллюлярной карциномой. **Целью исследования являлось** изучение клинико-лабораторных особенностей течения хронического вирусного гепатита С у больных пожилого возраста. **Материалы и методы исследования.** В ходе ретроспективного исследования обследованы истории болезни 523 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С разделенные на 2 группы в соответствии с возрастом: пожилые больные (старше 60 лет) – и больные в возрасте до 60 лет (группа сравнения). Всем больным выполнялось стандартное общеклиническое обследование, серологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, качественная и количественная полимеразная цепная реакция на РНК вируса гепатита С, генотипирование вируса, фиброэластометрия печени. Была проведена так же оценка клинических проявлений и сопутствующих заболеваний. **Результаты и их обсуждение.** В ходе работы нам удалось установить, что в процессе течения хронического вирусного гепатита С у пожилых больных достоверно чаще встречаются диспепсические и астеновегетативные явления. Так же в этой группе более распространены признаки холестаза. В то же время выраженность и частота цитолитического синдрома не имели достоверной разницы у больных разных возрастов. Мы установили, так же, что для группы пожилых пациентов характерна более высокая вирусная нагрузка и достоверно чаще встречается выраженный фиброз и цирроз печени. Это говорит о том, что больным пожилого возраста необходимо более раннее начало противовирусной терапии, с обязательным учётом сопутствующей патологии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, возрастная патология, коморбидность.

FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C IN ELDERLY PATIENTS

Yu.G. PRITULINA, S.E. PROKOPENKO

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Infectious Diseases, 10, Studencheskaya Str., Voronezh, 394036, Russia, e-mail: inf-vgma@rambler.ru

Abstract. Introduction. The increasing life expectancy of the population in civilized countries, the growing share of elderly in the population structure in most countries determine the increase in the share of age-related pathologies in the structure of morbidity. Viral hepatitis transmitted by parenteral route occupies a special place among all chronic diseases. This is due to the wide prevalence of erased, asymptomatic forms that are difficult to diagnose, often give a chronization and are complicated by cirrhosis of the liver, and in sometime hepatocellular carcinoma. **The research purpose** was to study the clinical and laboratory features of the course of chronic viral hepatitis C in elderly patients. **Materials and methods.** The retrospective study examined the medical records of 523 patients with chronic viral hepatitis C divided into 2 groups: elderly patients over and under 60 years old. All patients underwent standard general clinical examination, serological examination for markers of viral hepatitis, qualitative and quantitative PCR, genotyping, and liver fibroelastometry. Clinical manifestations and comorbidities were also evaluated. **Results and its discussion.** We established that during the course of chronic viral hepatitis C, dyspeptic and asthenovegetative syndromes are significantly more common in elderly patients. In this group, signs of cholestasis are more common. However the severity and frequency of cytolytic syndrome didn't have a significant difference in patients of different ages. We also found that the group of elderly patients is characterized by a higher viral load and significantly more common severe fibrosis and cirrhosis of the liver. This suggests that elderly patients need an earlier start of antiviral therapy, with mandatory consideration of concomitant pathology.

Keywords: chronic hepatitis C, age-related pathology, comorbidity.

Введение. Увеличение продолжительности жизни населения в большинстве цивилизованных стран мира, рост доли пожилых людей в структуре населения во всем мире определяют повышение удельного веса возрастных патологий в структуре заболеваемости. Согласно Международной классификации геронтологов и документам ВОЗ к пожилому возрасту относят людей в возрасте от 60 до 74 лет, возраст от 75 до 89 лет называют старческим, а людей в возрасте 90 и более лет относят к долгожителям. По данным ВОЗ, на конец 2018 года на планете проживало 705 млн людей, старше 60 лет, а к 2050 их количество, вероятно, должно удвоиться [9]. Пожилые

люди старше 60 лет – самая быстро растущая группа населения и в России. Доля пожилых людей в России по данным Росстата в 2019 году уже достигла 20% от числа населения и составила 37 млн человек [6].

Вирусные гепатиты, в особенности передающиеся парентеральным путём, занимают особое место среди всех хронических заболеваний. Это обусловлено распространенностью стертых, бессимптомно протекающих форм, трудно диагностируемых, чаще дающих хронизацию процесса и осложняющихся циррозом печени (ЦП), а в ряде случаев гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [3,4,7]. Вирусный гепатит С

(ВГС) наряду с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом В и рядом других инфекционных болезней является глобальной медико-социальной проблемой, нередко приводящей к хроническому заболеванию [4,7]. ЦП может рассматриваться как предраковое состояние, поскольку большинство случаев ГЦК встречаются у пациентов с выраженным фиброзом печени, а риск развития заболевания увеличивается со стадией фиброза. После возникновения цирроза, связанного с ВГС, ГЦК развивается со скоростью до 8% в год (в среднем 1–4%) [5,7]. Первичный рак печени, который в большинстве случаев представлен ГЦК, является пятой ведущей причиной возникновения злокачественных новообразований и третьей ведущей причиной смерти от них в мире [7], число смертей от первичного рака печени в исходе хронического вирусного гепатита С во всем мире увеличилось с 87 400 человек в 1990 г. до 342 500 в 2013 г. [8].

В повседневной клинической практике пациенты пожилого возраста с *хроническим вирусным гепатитом С* (ХВГС) редко рассматриваются как кандидаты для противовирусного лечения с использованием препаратов интерферона, поскольку пожилой возраст больного является одним из предикторов низкой эффективности противовирусного лечения ХВГС. Кроме того, в пожилом возрасте значительно усиливаются побочные действия интерферонов, и резко увеличивается число противопоказаний к их назначению. Возможно, безинтерфероновая терапия станет лучшим решением для этой категории больных.

Цель исследования. В ходе нашей работы мы задались целью изучить клинко-лабораторные особенности течения хронического вирусного гепатита С у больных пожилого возраста.

Материалы и методы исследования. В ходе ретроспективного исследования обследованы истории болезни 523 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (24 мужчины (46,1%) и 282 женщины (53,9%)), в возрасте от 18 до 75 лет, находившихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в трех лечебно-диагностических учреждениях г. Воронежа: в БУЗ ВО ВОКЦПБС, в БУЗ ВО ВОКИБ и в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 4» в 2017–2019 гг.

Критериями включения больных в исследование было: 1) наличие подтвержденного хронического вирусного гепатита С в фазе репликации (по данным иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции), 2) возраст от 18 до 75 лет, 3) вирусная нагрузка >125 копий/мл. В исследование не включались больные с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, с декомпенсацией хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточностью, беременные и женщины в период лактации.

В ходе работы обследуемые больные с хроническим вирусным гепатитом С были разделены на 2 группы в соответствии с возрастом: пожилые больные (старше 60 лет) – 292 человека и больные в возрасте до 60 лет (группа сравнения) – 231 человек.

Среди 292 обследованных пожилых больных ХВГС было 153 женщины (52,4%) и 139 мужчины (47,6%).

Среди 231 обследованных больных ХВГС младше 60 лет женщин было 129 (55,8%), а мужчин – 102 (44,2%).

Средний возраст в группе пожилых больных ХВГС составил 65,7±4,8 лет, а в группе больных ХВГС в возрасте до 60 лет – 47,5±8,9 лет (табл. 1).

Всем больным выполнялось стандартное общеклиническое обследование (общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, электрокардиографии), серологическое обследование методом иммуноферментного анализа на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, ультразвуковое исследование печени, фиброгастроэнтероэнскопия, качественная и количественная полимеразная цепная реакция на РНК вируса гепатита С, генотипирование вируса, фиброэластометрия печени. Была проведена так же оценка клинических проявлений и сопутствующих заболеваний.

Таблица 1

Характеристика показателей больных ХВГС вошедших в исследование

Показатель	Больные хроническим вирусным гепатитом С старше 60 лет, N=292	Больные хроническим вирусным гепатитом С младше 60 лет, N=231
Мужчины, n (%)	139 (47,6%)	102 (44,2%)
Женщины, n (%)	153 (52,4%)	129 (55,8%)
Генотип 1, n (%)	178 (60,9%)	143 (61,9%)
Генотип 2, n (%)	24 (8,2%)	27 (11,7%)
Генотип 3, n (%)	90 (30,9%)	61 (26,4%)

Для статистического анализа количественных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента с уровнем значимости α , равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p < 0,05$, допустимой для проведения медицинских научных исследований. При отсутствии нормального распределения совокупностей применялись непараметрические критерии Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Средние значения были представлены *медианой* (*M*), поскольку распределение исследуемых величин не являлось нормальным, а экстремальные значения переменной оказывают на медиану куда меньшее значение, чем на среднее арифметическое. Средние значения были представлены вместе со *стандартным отклонением* (σ). Для исследования статистической значимости различий результатов использовалась программа *SPSS Statistics 25, Microsoft Excel*.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы было установлено, что частота таких симптомов, как слабость, чувство тяжести в правом подреберье, диспепсические явления, выявлялись достоверно выше в группе пожилых больных с ХВГС, у них же чаще встречался кожный зуд являющийся признаком холестаза (табл. 2). Кроме того выявлено, что частота сопутствующих заболеваний достоверно выше у пожилых больных ХВГС: в среднем у одного пожилого больного выявлялось 4–5 различных сопутствующих заболеваний против 1–2 заболеваний у больных молодого возраста. Основной патологией первой кате-

гории больных были заболевания, связанные с атеросклерозом сосудов, гипертоническая болезнь, а так же сахарный диабет 2 типа, (табл. 2).

Стоит заметить, что именно сахарный диабет в сочетании с гипертонической болезнью входят в понятие «метаболический синдром», третьим компонентом которого является неалкогольная жировая болезнь печени. Высокие уровни фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) более, чем в 2 раза чаще регистрировались у пожилых больных (у 24,3% и 34,9%, соответственно) против 9,9% и 14,7% для больных моложе 60 лет ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота сопутствующих заболеваний и выраженность фиброза у больных ХВГС вошедших в исследование

Показатель	Больные хроническим вирусным гепатитом С старше 60 лет, N=292	Больные хроническим вирусным гепатитом С младше 60 лет, N=231
Слабость, повышенная утомляемость	237 (81,2%)	117 (50,6%) *
Чувство тяжести и/или боли в правом подреберье	197 (67,5%)	79 (34,2%)*
Диспепсические явления	89 (30,5%)	48 (20,8%)*
Кожный зуд	71 (24,3%)	19 (8,2%)*
Артериальная гипертензия, n (%)	227 (77,8%)	84 (36,4%)*
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	169 (57,9%)	21 (9,1%)*
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	183 (62,7%)	43 (18,6%)*
Фиброз печени F=0 баллов METAVIR, n (%)	21 (7,2%)	86 (37,2%)*
Фиброз печени F=1 балл METAVIR, n (%)	43 (14,7%)	51 (22,1%)
Фиброз печени F=2 балла METAVIR, n (%)	55 (18,8%)	37 (16,1%)
Фиброз печени F=3 балла METAVIR, n (%)	71 (24,3%)	23 (9,9%)*
Фиброз печени F=4 балла METAVIR, n (%)	102 (34,9%)	34 (14,7%)*

Примечание: * – $p<0,05$ – статистически значимые отличия между изучаемыми показателями у обследованных пациентов разных групп

Напротив, отсутствие фиброза печени (F0) в пожилом возрасте встречалось достоверно реже, чем у больных в возрасте моложе 60 лет (8,3% против 37,6%, $p<0,05$). Причиной более выраженного фиброза печени у пожилых больных ХВГС, возможно, является большая длительность заболевания, однако точно назвать эту причину основной, в большинстве случаев, оказалось невозможно в связи с высокой частотой бессимптомного начала заболевания. Ведь в подавляющем большинстве случаев выявление хронического вирусного гепатита С происходило случайно, в процессе обследования пациентов по другим поводам, а значит, установить точное время начала заболевания, часто, не представлялось возможным и изучить этот показатель оказалось затруднительно. Возможно, свой вклад в более быстрое прогрессирование фиброза у пожилых

пациентов вносило и повреждение печени в результате метаболического синдрома, на который указывает повышенная частота гипертонической болезни и сахарного диабета. Более быстрое развитие фиброза в пожилом возрасте отмечает и ряд авторов [1,2]. Вероятно именно разницей в частоте встречаемости выраженного фиброза обусловлена и более частое бессимптомное течение хронического вирусного гепатита С у пациентов моложе 60 лет (табл. 2).

При сравнении биохимических показателей крови было обнаружено, что у больных ХВГС пожилого возраста достоверно чаще отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы (52,7% против 31,2%, $p<0,05$), γ -глутаминтранспептидаза (ГГТП) (56,5% против 32,1%, $p<0,05$), хотя отличия средних значений указанных ферментов были недостоверными. Этот результат согласуется и с более частой встречаемостью кожного зуда, как маркера холестаза, в группе пожилых пациентов.

В то же время частота выявления гиперферментемии достоверно не различалась в обеих группах, составляя 54,5% у пожилых больных и 47,6% и больных моложе 60 лет ($p>0,05$). Что касается средних величин маркеров цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ), она, как и в случае со средней активностью маркеров холестаза, также достоверно не отличалась у больных в сравниваемых группах.

Таким образом, биохимическая картина ХВГС у пожилых больных характеризовалась в 1,5-2 раза более частым выявлением маркеров холестаза, хотя достоверных различий в частоте и выраженности цитолитического синдрома выявлено не было (табл. 3).

В ходе нашего исследования удалось выявить достоверно более высокий уровень виремии у пожилых больных – $13,1 \pm 2,1 \times 10^6$ против $6,4 \pm 1,7 \times 10^6$ у пациентов 2 группы. Этот факт может объясняться несколькими причинами. С одной стороны у пожилых больных, как правило в среднем менее выражены иммунные реакции, и, как следствие, более высоко число вирионов в организме на фоне более слабого иммунного ответа. С другой стороны, если предположить, что пожилые больные с гепатитом С в среднем дольше болеют хроническим вирусным гепатитом С, возможно, в результате быстрой изменчивости вируса с течением времени под действием иммунной системы происходит отбор тех «квазивидов» вируса, которые наиболее быстро размножаются и наиболее успешно «ускользают» от такого иммунного ответа.

В ходе нашего исследования удалось выявить достоверно более высокий уровень виремии у пожилых больных – $13,1 \pm 2,1 \times 10^6$ против $6,4 \pm 1,7 \times 10^6$ у пациентов 2 группы. Этот факт может объясняться несколькими причинами. С одной стороны у пожилых больных, как правило в среднем менее выражены иммунные реакции, и, как следствие, более высоко число вирионов в организме на фоне более слабого иммунного ответа. С другой стороны, если предположить, что пожилые больные с гепатитом С в среднем дольше болеют хроническим вирусным гепатитом С, возможно, в результате быстрой изменчивости вируса с течением времени под действием иммунной системы происходит отбор тех «квазивидов» вируса,

которые наиболее быстро размножаются и наиболее успешно «ускользают» от такого иммунного ответа.

bol'nykh pozhilogo vozrasta [Clinical course and treatment of chronic hepatitis C in elderly patients]. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2013;4:61–71. Russian.

Таблица 3

Лабораторные показатели крови у больных ХВГС разного возраста

Показатель	Норма	Больные хроническим вирусным старше 60 лет, N=292		Больные хроническим вирусным гепатитом С младше 60 лет, N=231	
		Медиана, (M±σ)	Частота нарушений, %	Медиана, (M±σ)	Частота нарушений, %
Билирубин, мкмоль/л, (M±σ)	5,0–20,5	20,3±4,6	25,7	19,7±6,4	24,6
Щелочная фосфатаза, МЕ/л, (M±σ)	100,0–290,0	328,9±105,9	53,8*	290,5±96,6	27,7*
ГГТП, МЕ/л, (M±σ)	м-11,0–50,0 ж-7,0–32,0	102,2±48,5	55,1*	96,5±54,3	31,2*
АлАт, МЕ/л, (M±σ)	м-до 40, ж-до 20	46,2±16,2	54,5	58,6±22,4	47,6
АсАт, МЕ/л, (M±σ)	м-до 40, ж-до 20	87,9±34,3	27,4	72,7±28,5	26,4
Протромбиновый индекс, %, (M±σ)	80–100	76,9±21,9	51,1*	86,8±4,9	26,4*
Вирусная нагрузка, (M±σ), копий/мл	-	(13,1±2,1)×10 ^{6*}	-	(6,4±1,7)×10 ^{6*}	-

Примечание: АлАт – Аланинаминотрансфераза, АсАт – Аспартатаминотрансфераза, ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза, * – p<0,05 – статистически значимые отличия между изучаемыми показателями у обследованных пациентов разных групп

Выводы. В ходе нашей работы нам удалось установить, что в процессе течения хронического вирусного гепатита С у пожилых больных достоверно чаще встречаются диспепсические и астеновегетативные явления. Так же в этой группе достоверно чаще встречались клинические и биохимические маркеры холестаза. В то же время выраженность и частота цитолитического синдрома не имели достоверной разницы у больных разных возрастов. Мы установили, что для этой группы пациентов характерна более высокая вирусологическая нагрузка и достоверно чаще встречается выраженный фиброз и цирроз печени, что может быть связано как с более длительным временем инфицирования, так и с наличием сопутствующего повреждения печени в связи с метаболическим синдромом. Это говорит о том, что больным пожилого возраста необходимо более раннее начало противовирусной терапии, с обязательным учётом сопутствующей патологии.

Литература / References

1. Барамзина С.В. Особенности прогрессирования фиброза при хроническом гепатите С в пожилом возрасте // Инфекционные болезни. 2012. №4. С. 82–85 / Baramzina SV. Osobennosti progressirovaniya fibroza pri khronicheskom gepatite S v pozhilom vozraste [Features of the progression of fibrosis in chronic hepatitis C in the elderly]. Infek-tsionnye bolezni. 2012;4:82–5. Russian.
2. Маевская М.В., Морозова М.А. Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста // Клиническая инфектология и паразитология. 2013. №4. С. 61–71 / Maevskaya MV, Morozova MA. Klinicheskoe techenie i lechenie khronicheskogo gepatita C u

welfare of the population in the Russian Federation in 2015: State Report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2016. Russian.

5. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, №3. С. 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45 / Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatit S i ego iskhody v Rossii: analiz zabolevaemosti rasprostranennosti i smertnosti do nachala programmy eliminatsii infektsii [Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of morbidity prevalence and mortality before the start of the infection elimination program]. Infektsionnye bolezni. 2018;16(3):37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45. Russian.
6. Федеральная служба государственной статистики. Демография. URL: http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ / Federal State Statistics Service. Demographics. URL: http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography. Russian.
7. Chigbu D.I., Loonawar R., Sehgal M., Patel D., Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence // Cells. 2019. Vol. 8, N. 4. P. 376 / Chigbu DI, Loonawar R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. Cells. 2019;8(4):376.
8. Global hepatitis report, 2017. [Geneva, Switzerland]: World Health Organization, 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (дата обращения 15.04.2017) / Global hepatitis report, 2017. [Geneva, Switzerland]: World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (cited 15.04.2017).
9. Report released by the WHO for the International Day of Older Persons (1 October 2015) <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/older-persons-day/ru/#> / Report released by the WHO for the International Day of Older Persons (1 October 2015) <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/older-persons-day/ru/#>.

Библиографическая ссылка:

Притулина Ю.Г., Прокопенко С.Е. Гепатит С у пожилых // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 22–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-22-25.

Bibliographic reference:

Pritulina YuG, Prokopenko SE. Hepatit C u pozhilykh [Features of the course of chronic hepatitis C in elderly patients]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:22–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-22-25. Russian.

УДК: 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29

**ВЛИЯНИЕ СТАЖА ТАБАКОКУРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ БЕЛКА КЛОТО
У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНО-РЕСПИРАТОРНОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ**

Э.В. КЕСПЛЕРИ, А.Х. АХМИНЕЕВА, О.С. ПОЛУНИНА, Б.Ю. КУЗЬМИЧЕВ, Е.А. ПОЛУНИНА

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

Аннотация. Целью исследования стало: изучение уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разным стажем табакокурения. **Материалы и методы исследования.** Пациенты с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких были разделены на три подгруппы в зависимости от стажа табакокурения: первая подгруппа – от 10 до 20 лет, вторая подгруппа – от 20 до 30 лет и третья подгруппа – от 30 и > лет табакокурения. В качестве группы контроля было обследовано 30 некурящих, соматически здоровых лиц мужского пола, сопоставимых по возрасту с пациентами с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц. Уровень белка Клото в подгруппах пациентов с разным стажем табакокурения составил: от 10 до 20 лет – 0,4 [0,35; 0,45] нг/мл; от 20 до 30 лет – 0,32 [0,23; 0,37] нг/мл; от 30 и > лет – 0,24 [0,17; 0,34] нг/мл. Различия в уровне Клото между сравниваемыми подгруппами пациентов с разным стажем табакокурения были статистически значимы. Также выявлено наличие статистически значимой ($p < 0,001$), отрицательной, высокой силы взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких ($r = -0,99$). **Заключение.** Таким образом, у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких среди лиц с большим стажем курения уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем среди лиц с меньшим стажем курения. Также по результатам исследования было выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и индексом курения.

Ключевые слова: белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, стаж табакокурения.

**INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING DURATION ON KLOTRO PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH
CARDIORESPIRATORY COMORBIDITY**

A.KH. AKHMINEEVA, E.V. KESPLERI, O.S. POLUNINA, B.YU. KUZMICHEV, E.A. POLUNINA

Astrakhan State Medical University, Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru

Abstract. The research purpose was to study the Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease with different smoking duration. **Materials and methods of research.** Patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease were divided into three subgroups depending on the smoking duration: the first subgroup - from 10 to 20 years, the second subgroup - from 20 to 30 years, and the third subgroup - from 30 and more years of smoking duration. The control group consisted of 30 non-smoking, somatically healthy males, comparable in age to patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease. **Results and its discussion.** It was found that the level of Klotho protein in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease is statistically significantly lower than in somatically healthy individuals. The level of Klotho protein in subgroups of patients with different smoking duration was: from 10 to 20 years - 0.4 [0.35; 0.45] ng/ml; from 20 to 30 years - 0.32 [0.23; 0.37] ng/ml; from 30 and > years - 0.24 [0.17; 0.34] ng/ml. Differences in the level of Klotho between the compared subgroups of patients with different smoking duration were statistically significant. There was also a statistically significant ($p < 0,001$), negative, high strength relationship between the level of Klotho protein and the smoking index in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease ($r = -0.99$). **Conclusion.** In patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease, the level of Klotho protein is statistically significantly lower among patients with a long smoking duration than among patients with a shorter smoking duration. The results of the study also revealed the presence of relationships between the level of Klotho protein and the smoking index.

Keywords: Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, smoking duration.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к одному из наиболее часто регистрируемых заболеваний в мире с высоким процентом инвалидизации и смертности. Ведущей причиной смертности среди пациентов с ХОБЛ является коморбидная сердечно-сосудистая патология, в частности инфаркт миокарда (ИМ) [1,3,14], что обусловлено, с одной стороны, высокой распространенностью как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний, с другой стороны, наличием общих факторов риска, одним из которых является табакокурение [2,4,6].

Установлено, что ухудшение функции легких и ухудшение симптомов у пациентов с ХОБЛ взаимосвязано с табакокурением [11]. Также установлено, что курящие имеют более высокий риск ИМ, чем некурящие, а риск развития ИМ существенно снижается уже через год после прекращения табакокурения [5].

Патологическое воздействие табакокурения при ХОБЛ и ИМ особо активно изучается в аспекте поиска маркеров, отражающих патологический вклад табакокурения, с возможностью их использования в качестве терапевтической мишени и для прогнозирования течения заболевания. Одним из таких маркеров

может стать белок Клото, который обладает мощной биологической активностью [7,8].

Перспективность изменения уровня белка Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ имеет достаточно широкую доказательную базу [10,13,17], а взаимосвязь уровня белка Клото с табакокурением является вопросом дискуссионным и достаточно противоречивым. Так, результаты исследований *Nakanishi K. (2015)* и *Kamizono Y. (2018)* с соавторами свидетельствуют об увеличении уровня белка Клото у курящих [9,12]. По данным *Xin Y. (2012)* и соавт., уровень белка Клото у курильщиков с нормальной функцией легких был аналогичен таковому у некурящих, но снижен у пациентов с ХОБЛ [15]. К похожему выводу в своем исследовании пришел *Yuko K. (2016)* с соавторами [16]. Они установили, что уровень белка Клото был значительно ниже у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими и курильщиками без ХОБЛ. Также, стоит отметить, что в доступной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения.

Цель исследования – изучить уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с разным стажем табакокурения.

Материалы и методы исследования. В исследование на основе критериев включения и исключения вошло 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в качестве основной группы обследуемых.

Критериями включения были: наличие у пациентов документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии и сывороточными маркерами некроза.

Критериями исключения служили: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескоронарного вмешательства или коронарного шунтирования; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология. Лечение и обследование, включенные в исследование пациенты проходили в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александрo-Маринская областная клиническая больница». Верификация диагноза и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

В качестве группы контроля было обследовано 30 некурящих, соматически здоровых лиц мужского пола, сопоставимых по возрасту с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ представлена в табл. 1.

Для достижения цели исследования пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ были разбиты на подгруппы в зависимости от стажа табакокурения (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, количество пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 10 до 20 лет было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 20 до 30 лет ($\chi^2=2,69$; $df=1$; $p=0,101$) и с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и > лет ($\chi^2=3,52$; $df=1$; $p=0,061$). В подгруппе

пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет – было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и > лет ($\chi^2=0,06$; $df=1$; $p=0,807$).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60
Пол, n мужской женский	60 (100%) -
Возраст, лет	57 [48; 59]
Длительность ХОБЛ, лет	25 [8; 28]
Длительность ИБС, лет	10 [3; 12]
Индекс курения, пачка/лет.	34,7 [19,9; 41,1]

Таблица 2

Частота встречаемости пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различным стажем табакокурения

Стаж курения	Количество пациентов, n
от 10 до 20 лет	12 (20%)
от 20 до 30 лет	23 (38%) $\chi^2=2,69$; $df=1$; $p_1=0,101$
от 30 и > лет	25 (42%) $\chi^2=3,52$; $df=1$; $p_1=0,061$ $\chi^2=0,06$; $df=1$; $p_2=0,807$

Примечание: p_1 – по сравнению с количеством пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет; p_2 – по сравнению с количеством пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 15.11.2018, протокол №9). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (*Uscn Life Science Inc. Wuhan*).

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA, версия 12.0. Данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов (Me [5; 95]). При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для проведения корреляционного анализа использовался непараметрический аналог стандартного коэффициента корреляции Пирсона – корреляция Спирмена (r), критический уровень статистической значимости составил $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первым этапом исследования было изучить уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с соматически здоровыми лицами. Как видно из данных, представленных на рис., нами было установлено, что значение уровня медианы и интерпроцентильных размахов белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ ниже, чем у соматически здоровых лиц. Различия в уровне белка Клото между пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ и соматически здоровыми лицами

были статистически значимы ($p < 0,001$).

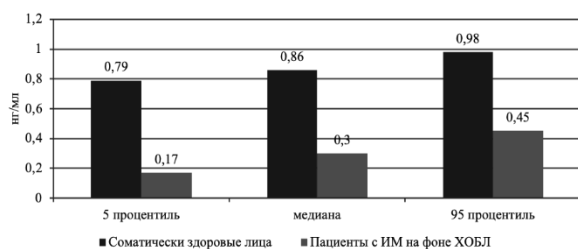


Рис. 1. Уровень белка Клото в зависимости от длительности ХОБЛ

Таблица 3

Уровень белка Клото среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения

Стаж табакокурения	Уровень белка Клото (нг/мл)
от 10 до 20 лет, n=12	0,4 [0,35; 0,45]
от 20 до 30 лет, n=23	0,32 [0,23; 0,37] $p_1 < 0,001$
от 30 и > лет, n=25	0,24 [0,17; 0,34] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с пациентами со стажем табакокурения от 10 до 20 лет; p_2 – по сравнению с группой пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет. При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования – $\chi^2=28,33$; $df=2$; $p < 0,0001$, уровень статистической значимости составил $p=0,017$

Далее, нами было выявлено наличие статистически значимой ($p < 0,001$), отрицательной, высокой силы взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Значение коэффициента корреляции составило $r=-0,99$

И на последнем этапе исследования мы изучили уровень белка Клото среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения (табл. 3).

По результатам анализа уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения было выявлено, что в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет уровень белка Клото статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет. В подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 30 и > лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет ($p < 0,001$) и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет.

Заключение. Таким образом, у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких среди лиц с большим стажем курения уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем среди лиц с меньшим стажем курения. Также по результатам исследования было выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и

индексом курения, что подтверждает влияние табакокурения на уровень белка Клото.

Литература / References

1. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Ахминеева А.Х. Микросудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 134. / Kudryasheva IA, Novikova NE, Akhmineeva AKH. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. Modern problems of science and education. 2013;3:134. Russian.
2. Намитокоев А.М., Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10, № 3. С. 82–87 / Namitokov AM, Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Porkhanov VA. Medikamentoznoe lechenie ostrogo koronarnogo sindroma u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'y legkikh (obzor literatury) [Medical treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review)]. Kardiologicheskii vestnik. 2015;10(3):82-7. Russian.
3. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 2. С. 121–126 / Naumov AV, Prokof'eva TV, Saroyants LV, Polunina OS. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya neopterin pri infarkte miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease]. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):121-6. Russian.
4. Aisanov Z., Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients // J Thorac Dis. 2020. Vol. 12, № 5. P. 2791–2802. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.60 / Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. J Thorac Dis. 2020;12(5):2791-802. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.60.
5. Elkhader B.A., Abdulla A.A., Ali Omer M.A. Correlation of Smoking and Myocardial Infarction Among Sudanese Male Patients Above 40 Years of Age // Pol J Radiol. 2016. Vol. 81. P. 138–140. DOI: 10.12659/PJR.894068 / Elkhader BA, Abdulla AA, Ali Omer MA. Correlation of Smoking and Myocardial Infarction Among Sudanese Male Patients Above 40 Years of Age. Pol J Radiol. 2016;81:138-40. DOI: 10.12659/PJR.894068.
6. Iso H., Date C., Yamamoto A., Toyoshima H., Watanabe Y., Kikuchi S., Koizumi A., Wada Y., Kondo T., Inaba Y., Tamakoshi A. JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study // Am J Epidemiol. 2005. Vol. 161. P. 170–179 / Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A. JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol. 2005;161:170-9.
7. Garth J., Easter M., Skylar Harris E., Sailland J., Kuenzi L., Chung S., Dennis J.S., Baumlín N., Adewale A.T., Rowe S.M., King G., Faul C., Barnes J.W., Salathe M., Krick S. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance // Front Med (Lausanne). 2020. Vol. 24, № 6. P. 339. DOI: 10.3389/fmed.2019.00339 / Garth J, Easter M, Skylar Harris E, Sailland J, Kuenzi L, Chung S, Dennis JS, Baumlín N, Adewale AT, Rowe SM, King G, Faul C, Barnes JW, Salathe M, Krick S. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance. Front Med (Lausanne). 2020;24(6):339. DOI: 10.3389/fmed.2019.00339.
8. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury // Clin Sci (Lond). 2015. Vol. 129, № 12. P. 1011–1023. DOI: 10.1042/CS20150273 / Gao W, Yuan C, Zhang J, Li L, Yu L, Wiegman CH, Barnes PJ, Adcock IM, Huang M, Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. Clin Sci (Lond). 2015;129(12):1011-23. DOI: 10.1042/CS20150273.

9. Kamizono Y., Shiga Y., Suematsu Y., Imaizumi S., Tsukahara H., Noda K., Kuwano T., Fujimi K., Saku K., Miura S. Impact of cigarette smoking cessation on plasma α -klotho levels // *Medicine*. 2018. Vol. 97, № 35. P. e11947. DOI: 10.1097/MD.00000000000011947 / Kamizono Y., Shiga Y., Suematsu Y., Imaizumi S., Tsukahara H., Noda K., Kuwano T., Fujimi K., Saku K., Miura S. Impact of cigarette smoking cessation on plasma α -klotho levels. *Medicine*. 2018;97(35):e11947. DOI: 10.1097/MD.00000000000011947.
10. Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Lung*. 2016. Vol. 194, № 3. P. 345–351. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7 / Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2016;194(3):345–51. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7.
11. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *J Biol Chem*. 2015. Vol. 290, № 46. P. 27890–27900. DOI: 10.1074/jbc.M115.655431 / Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Biol Chem*. 2015;290(46):27890–900. DOI: 10.1074/jbc.M115.655431.
12. Nakanishi K., Nishida M., Harada M., Ohama T., Kawada N., Murakami M., Moriyama T., Yamauchi-Takahara K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study // *Sci Rep*. 2015. № 5. P. 14230 / Nakanishi K., Nishida M., Harada M., Ohama T., Kawada N., Murakami M., Moriyama T., Yamauchi-Takahara K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2015;5:14230.
13. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Cordova C., Moraes C.F., Otavio T., Nobrega O.T. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults // *Clinics* (Sao Paulo). 2016. Vol. 71, № 12, P. 725–732. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)09 / Paula RS, Souza VC, Machado-Silva W, Almeida BRS, Daros AC, Gomes L, Ferreira AP, Brito CJ, Cordova C, Moraes CF, Otavio T, Nobrega OT. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics* (Sao Paulo). 2016;71(12):725–32. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)09.
14. Prokofieva T.V., Kuzmichev K.Yu., Lipnitskaya E.A. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease // *Modern Science*. 2017. Vol. 4, № 2. P. 93–95 / Prokofieva TV, Kuzmichev KYu, Lipnitskaya EA. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease. *Modern Science*. 2017;4(2):93–5.
15. Yao X., Yuan C., Zhang J., Zhou L., Huang M., Adcock I., Barnes P. Klotho: An important protein in the formation and development of emphysema // *European Respiratory Journal*. 2012. Vol. 40. P. 4536 / Yao X, Yuan C, Zhang J, Zhou L, Huang M, Adcock I, Barnes P. Klotho: An important protein in the formation and development of emphysema. *European Respiratory Journal*. 2012;40:4536.
16. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease // *Lung*. 2016. Vol. 194, № 3. P. 345–351. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7 / Yuko K, Hiroshi K, Naoki I, Yoshihiro T, Tetsuya W, Kazuhisa A, Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2016;194(3):345–51. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7.
17. Zhou X., Sy L., Wang Z., Yu L., Jiang H. Klotho protein: A potential therapeutic agent during myocardial ischemia and reperfusion // *Int J Cardiol*. 2015. Vol. 191. P. 227–228. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.029 / Zhou X, Sy L, Wang Z, Yu L, Jiang H. Klotho protein: A potential therapeutic agent during myocardial ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol*. 2015;191:227–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.029.

Библиографическая ссылка:

Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев О.С., Полунина Е.А. Влияние стажа табакокурения на уровень белка клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. №1. С. 26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29.

Bibliographic reference:

Akhmineeva AKh, Kespleri EV, Polunina OS, Kuzmichev BYu, Polunina EA. Vliyanie stazha tabakokureniya na uroven' belka klotho u patsientov s kardial'no-respiratornoy komorbidnost'yu [Influence of tobacco smoking duration on klotho protein level in patients with cardiorespiratory comorbidity]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;1:26-29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-30-34

ХРОМАТО – МАСС – СПЕКТРОМЕТРИЯ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*ACHILLE MILLEFOLIUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – *ASTERACEAE*) (Сообщение IV)

В.В. ПЛАТОНОВ*, Г.Т. СУХИХ***, А.А. ХАДАРЦЕВ**, В.А. ДУНАЕВ**, М.В. ВОЛОЧАЕВА***, В.Е. ФРАНКЕВИЧ***,
Ф.С. ДАТИЕВА****

*ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д. 5б, г. Тула, 300045, Россия

**Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

***ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д.4, г. Москва, Россия

****ИМБИ Владикавказского научного центра РАН,
Пушкинская ул., д. 47, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования – детализация сведений о химическом составе и фармакологическом действии тысячелистника обыкновенного на примере его этанольного экстракта, с привлечением метода хромато-масс-спектрометрии. В статье приведены результаты изучения химического состава этанольного экстракта – продукта последовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного этанолом с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать – 61 индивидуальное соединение, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. В соответствии с количественным содержанием в экстракте группы соединений расположились в следующем порядке (масс %): углеводы – 27,70; стерины – 19,28; сложные эфиры – 11,41; кетоны – 12; гликозиды – 7,97; фенолы – 6,92; (фуран и пиран производные 6,60); карбоновые кислоты 4,65; спирты – 3,82; альдегиды – 0,68. Этанольный экстракт характеризуется широким набором групп соединений, что можно объяснить природой экстрагента – этанола, отличающегося высокой полярностью по сравнению с н-гексаном, толуолом, и хлороформом. В данном экстракте, прежде всего, по сравнению с другими экстрактами, сконцентрированы производные фурана и пирана, содержащие активные функциональные группы – спиртовые, альдегидные и кетонные; фенолы, гликозиды, кетоны, спирты, существенно отличаются по составу сложные эфиры и полностью отсутствуют кремний- и серо-содержащие соединения. Данные структурно-группового состава, этанольного экстракта, прежде всего, свидетельствуют о сложности структурной организации исходного органического вещества тысячелистника обыкновенного, широком наборе соединений, определяющих его состав, влиянии природы экстрагента, а также самых различных направлениях фармакологического действия экстракта.

Ключевые слова: тысячелистник, хромато-масс-спектрометрия, этанольный экстракт.

CHROMATO-MASS-SPECTROMETRY OF ETHANOL EXTRACT OF THE COMMON YARROW (*ACHILLE MILLEFOLIUM L.*, ASTER FAMILY - *ASTERACEAE*) (message IV)

V.V. PLATONOV*, G. T. SUKHIKH***, A.A. KHADARTSEV**, V.A. DUNAIEV**, M.V. VOLOCHAEVA***, V.E. FRANKOVICH***,
F.S. DATIEVA****

* LLC "Terraprominvest", Pereokopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

** Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

*** FSBI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov,
Oparin Str., 4, Moscow, Russia

**** IMBI Vladikavkaz Scientific Center of RAS, Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, Rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. The aim of the study is to detail information on the chemical composition and pharmacological action of yarrow by the example of its ethanol extract, using the method of chromat-mass spectrometry. The article presents the results of studying the chemical composition of an ethanol extract - a product of the sequential exhaustive extraction of yarrow with ethanol using gas chromat-mass spectrometry. This made it possible to identify - 61 individual compounds, for which the quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained, and the structural group composition of the extract was calculated. In accordance with the quantitative content in the extract, the groups of compounds were arranged in the following order (wt%): carbohy-

drates - 27.70; sterols - 19.28; esters 11.41; ketones - 12; glycosides - 7.97; phenols - 6.92; (furan and pyran derivatives 6.60); carboxylic acids 4.65; alcohols - 3.82; aldehydes - 0.68. Ethanol extract is characterized by a wide range of groups of compounds, which can be explained by the nature of the extractant – ethanol. It is characterized by high polarity in comparison with n-hexane, toluene, and chloroform. This extract, first of all, in comparison with other extracts, concentrates furan and pyran derivatives containing active functional groups – alcohol, aldehyde and ketone; phenols, glycosides, ketones, alcohols, esters differ significantly in composition, and silicon and sulfur-containing compounds are completely absent. The data on the structural-group composition of the ethanol extract, first of all, indicate the complexity of the structural organization of the original organic matter of yarrow, a wide range of compounds that determine its composition, the influence of the nature of the extractant, as well as various directions of the pharmacological action of the extract.

Keywords: yarrow, chromato-mass spectrometry, ethanol extract.

Цель исследования – детализация сведений о химическом составе и фармакологическом действии тысячелистника обыкновенного на примере его этанольного экстракта, с привлечением метода хромато-масс-спектрометрии.

Пробная характеристика химического состава и фармакологического действия тысячелистника обыкновенного дана в [1-14].

Материалы и методы исследования. Твердый остаток сырья, после его последовательной извлечения экстракции н-гексаном, толуолом, и хлороформом, высушивался до постоянной массы, взвешивался и подвергался экстракции в аппарате Сокслета при температуре кипения этанола с массовой долей 95%, которая завершалась при достижении значения коэффициента преломления экстрагента, равного его исходному значению, что достигалось через – 32 часа. Этанол отгонялся с использованием вакуумного роторного испарителя с получением темно-зеленого густого маслянистого остатка, который с целью полного удаления этанола выдерживался в вакуумном сушильном шкафу, охлаждался до постоянной массы и взвешивался с определением выхода экстракта.

Химический состав этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного использовался хромато-масс-спектрометрией при следующих условиях.

Газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280°C, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250°C, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма этанольного экстракта дана на рис.

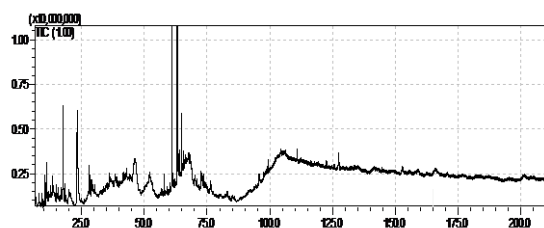


Рис. Хроматограмма

Перечень соединений идентифицированных в составе экстракта, их количественное содержание в нем, приведены в табл. Данные которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Группы соединений в соответствии с их количественным содержанием в этанольном экстракте располагаются в следующем порядке (масс. % от экстракта). Углеводы – 27,70; стериды – 19,28; сложные эфиры – 11,41; кетоны – 10,28; глюкозиды – 7,97; фенолы – 6,95; фуран, приантроппроизводные – 6,60; карбоновые кислоты – 4,62; спирты – 3,82; альдегиды – 0,68.

Особенностью углеводов является доминирование в их составе *Dibenzo [a,h] cyclotetradecen*, 2.3.11.121 – *tetraethenyl* – 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18 – *octadecahydro* -, (Z,R*, 3S*, 4Z, 9) на долю которого приходится – 70,65 (масс.% от углеводов); также значительно содержание алкинов (*3-Octdecyn*, *7-Octdecyn* – *2-methyl*, *7-Octdecyn*–*3,8,30*; аренов (*o-Xylen*, *1,2,4-trimethyl benzen*, *1-methyl-3-(1-methyl benzene*; *9-Acetyl-S-Octahydrophenanthren*) – 7,40; терпенов (*Corpaen*, *Chamazulen*) – 5,56; алкенов, циклоалкенов (*Squalen*, *1,3,5 – cycloheptatrien*, *1,3 – cyclohexadien*, *1,3,5,5 – tetramethyl*; *1,5 – Heptadien*, *2,5 – dimethyl-3-methylen*) 7,11 (масс.% от углеводов) соответственно; отсутствуют н-и изоалкины.

Основу стеридов – 7,3,03 (масс.%) составляет: *Eudesma* – 5,11 (13) – *die* – 8,12-*olide*; также существенно содержание α -*ylangena* (19,14) *Cholest* – 5-*en-3-ol* (3.β.); - *Corbonochloridat* (5,29), (масс.%).

Таблица

Список соединений

1	6.491	0,14	2-Furanmethanol
2	6.642	0,18	o-Xylene
3	8.010	0,29	Acetic acid, diethoxy-, ethyl ester
4	9.023	0,11	Cyclohexanone
5	9.692	0,10	Pentane, 1,1-diethoxy-
6	10.265	0,53	2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-
7	10.901	0,58	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one
8	12.323	0,30	Benzene, 1,2,4-trimethyl-
9	12.454	0,23	Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-
10	12.583	0,47	3,6-Nonadien-1-ol, (E,Z)-
11	13.308	0,83	1,3,5-Cycloheptatriene
12	13.481	0,77	Butanedioic acid, monopropargyl ester
13	13.851	0,58	1,3-Cyclohexadiene, 1,3,5,5-tetramethyl-
14	14.424	0,34	2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone
15	15.110	0,19	Methoxyacetic acid, tridecyl ester
16	15.387	0,41	Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-
17	15.788	0,31	Isocyclocitral
18	16.625	0,37	1,3,3-Trimethylcyclohex-1-ene-4-carboxaldehyde, (+,-)-
19	16.909	0,20	2,5-Furandione, 3-methyl-4-propyl-
20	17.502	3,48	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
21	17.924	0,39	Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, cis-
22	18.727	0,11	Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.)-(+/-)-
23	22.917	1,07	Benzofuran, 2,3-dihydro-
24	23.264	8,95	4-Hepten-3-one, 4-methyl-
25	26.208	0,11	L-Menthyl chloroformate
26	27.423	0,54	N-Methyl-6-[4-methylphenyl]-1,2,4,5-tetrazinamine
27	28.051	1,61	2-Methoxy-4-vinylphenol
28	28.840	0,88	Acetic acid, 2-methylhex-3-yl ester
29	29.114	1,20	Hydroquinone
30	30.194	0,54	Phenol, 2,6-dimethoxy-
31	33.653	0,24	1,5-Heptadiene, 2,5-dimethyl-3-methylene-
32	34.445	0,21	Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-
33	35.262	0,33	4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)but-3-en-2-one
34	37.284	0,30	Des-N-dihydropseudomatidine acetate
35	39.126	0,30	3',5'-Dimethoxyacetophenone
36	39.641	0,21	1H-Cycloprop[е]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]-
37	41.634	0,49	Asarone
38	42.847	1,06	Copaene
39	49.973	0,48	Chamazulene
40	52.087	3,36	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol
41	55.729	0,20	2-Cyclohexen-1-one, 4-hydroxy-3,5,5-trimethyl-4-(3-oxo-1-butenyl)-
42	57.774	0,65	3-Octadecyne
43	59.192	0,53	7-Octadecyne, 2-methyl-
44	60.162	1,12	7-Octadecyne, 2-methyl-
45	61.023	14,08	Eudesma-5,11(13)-dien-8,12-olide
46	63.128	19,57	Dibenzo[a,h]cyclotetradecene, 2,3,11,12-tetraethenyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-octadeca-9,12,15-triene, (2R*,3S*,4Z,9.alpha.)-ylangene
47	63.366	3,69	.alpha.-ylangene
48	63.878	2,95	Phthalic acid, butyl tridec-2-yn-1-yl ester
49	64.876	4,65	n-Hexadecanoic acid
50	65.666	2,15	Ethyl 14-methyl-hexadecanoate
51	67.745	7,97	D-Galactitol-5-O-hexyl-
52	70.876	1,16	Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.)-(+/-)-
53	72.699	1,36	Methyl 3-cis,9-cis,12-cis-octadecatrienoate
54	73.016	1,87	9,12,15-Octadecatrien-1-ol, (Z,Z,Z)-
55	73.596	1,01	n-Propyl 9,12-hexadecadienoate
56	73.941	0,97	Methyl 2-hydroxy-octadeca-9,12,15-trienoate
57	76.488	1,34	9-Acetyl-S-octahydrophenanthrene
58	99.252	0,43	Phthalic acid, heptadecyl 6-methylhept-2-yl ester
59	110.938	0,32	Squalene
60	116.441	0,17	Octadecane, 3-ethyl-5-(2-ethylbutyl)-
61	127.457	1,02	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate

В образовании сложных эфиров, содержащихся в этанольном экстракте значительна доля фталевой (Phthalic acid, heptadecyl – 6- methylhept-2-yl ester; Phthalic acid, butyl tridec-2-yn-1-yl ester) – (29,62); полиненасыщенных карбоновых кислот, содержащих в углеводородной цепи две: n-Propyl-9,12-Flexa- deca-

dienoat и три двойные связи (methyl -2-hydroxy-octadeca-9,12,15 – trienoat; methyl-3-cis, 9-cis, 12-cis- octadecatrienoat) – (29,27); а также предельных кислот: Acetic acid, 2-methylhex-3-yl ester, Acetic acid, diethoxy: ethyl ester – (10,25); и Butanedioic acid, monopropargyles – (6,75), (масс.% от суммы эфиров), соответственно. Отсутствуют эфиры Oxalin acid, которые преобладали в других экстрактах.

Кетоны, преимущественно, имеют сложное строение, и относятся в основном к производным циклогексана: Cyclohexanon, cyclohexan-5-methyl-2-(1-methylethyl), 2- cyclohexen-1-one, 4-hydroxy-3,5,5- trimethyl-4-(3-oxo-1-butenyl); 4-(2,6,6-trimethyl-cyclohexa- 1,3-dienyl) but-3-en-2-one; присутствует ароматический кетон – 3',5' – Dimethylacetophenon. Основу кетонов составляет 4-Heptan-3-one, 4-methyl – 87,06 (масс.% от кетонов).

Спирты, как и кетоны, в основном представлены производными циклогексана: Cyclohexanol, 5-methyl-3-(1-methylethyl) – (1.alpha.,2.beta., 5.alpha.)-(+/-); Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl) – (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.) – (+/-); 1H-Cycloprop [e] azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylen-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha., 7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]; идентифицирована структура спирта: 9,12,15 – Octadecatrien - (z,z,z) на долю которого приходится – 48,95 (масс % от спиртов), содержащего в углеводородной цепи три двойные связи; при его ферментативном окислении в живом организме образуется 9,12,15 – Octadecatrienoic acid (линоленовая), идущая на образование важной в физиологическом отношении арахидоновой кислоты, что можно отнести и к 3,6-Nonadien-1-ol (z,z) спирту, дающую также карбоновую кислоту, содержащую две двойные связи.

Карбоновые кислоты в этанольном экстракте представлены только Hexadecanoic acid – 4,65 (масс.% от экстракта); адегиды – двумя соединениями сложного строения: 1,3,3 – Trimethylcyclohex-1-one-4-carboxaldehyd (+,-) и Isocyclocitral; гликозиды – D-Galactitol-5-O-hexyl при содержании -7,97 (масс.% от экстракта), причем в других экстрактах тысячелистника обыкновенного данное соединение отсутствовало.

Отличительной особенностью этанольного экстракта является значительное содержание производных фурана и пирана, а также фенолов.

Первая группа соединений представлена : 2-Furanmethanol, 2 – Furancarboxaldehyd. 5-methyl, 2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H) furanon, 2,4-Dihydroxy – 2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one, 2,5-Furandione, 3-methyl-

4-*n*-propyl, Benzofuran, 2,3-dihydro и 4*H*-Pyrane-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl, причем на последние приходится – 52,73 (масс % от суммы фуран пиранпроизводных).

Фенолы на 48,55 (масс. % от суммы фенолов) представлены: 4-((1*E*)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol; 23,26 – 2-Methoxy-4-vinylphenol и 17,33 – Hydroquinon (масс.%); также присутствуют: Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl) и 2,6-dimethoxy Phenol.

Присутствие в этанольном экстракте спирто-, альдегидо- и кетопроизводных фурана и пирана, фенолов, полиненасыщенных карбоновых кислот, образующихся в живом организме при биохимической и гидролитической переэтерификации сложных эфиров, ферментативном окислении спиртов, альдегидов и кетонов, содержащих в углеводородной цепи от 1 до 3-х двойных связей; углеводородов – алкенов и алкинов, аренов, гликозидов и стероидов будет определять основные направления фармакологического действия этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного при лечении широкого спектра различных заболеваний, в том числе и онкологии.

Заключение:

1. Методом хромато-масс-спектрометрии впервые подробно изучен химический состав этанольного экстракта – продукта последовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного, в котором идентифицировано 61 соединение, определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта.

2. Направление фармакологического действия экстракта определяется содержанием в нем существенных количеств производных фурана и пирана, содержащих спитовые, альдегидные и кетонные функциональные группы, полиненасыщенных жирных карбоновых кислот, алкенов и алкинов, содержащих от 1 до 3 двойных и тройных связей, стероидов и гликозидов, спиртов.

Литература / References

1. Асланова Д., Кароматов И.Д. Тысячелистник обыкновенный в народной и научной фитотерапии // Биология и интегративная медицина. 2018. № 1 (18). С. 167–186 / Aslanova D, Karomatov ID. Tsyachelistnik obyknovennyy v narodnoy i nauchnoy fito-terapii [Yarrow in folk and scientific herbal medicine]. Biologiya i integrativnaya meditsina. 2018;1(18):167–86. Russian.
2. Ахметьянов Р.Т., Хасанова З.М., Хасанова Л.А. Тысячелистник обыкновенный (achillea millefolium L.) в качестве основы для продуктов функционального назначения // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2019. № 1 (49). С. 6–11 / Akhmet'yanov RT, Khasanova ZM, Khasanova LA. Tsyachelistnik obyknovennyy (achillea millefolium L.) v kachestve osnovy dlya produktov funktsional'nogo naznacheniya [Yarrow (achillea millefolium L.) as a base for functional products]. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. M. Akmully. 2019;1(49):6–11. Russian.
3. Варданян Л.Р., Атабекян Л.В., Айрапетян С.А., Варданян Р.Л. Антиоксидантная активность этилацетатного экстракта разных видов тысячелистника (achillea L.) // Химия растительного сырья. 2018. № 3. С. 61–68 / Vardanyan LR, Atabekyan LV, Ayrapetyan SA, Vardanyan RL. Antioksidantnaya aktivnost' etilatsetatnogo ekstrakta raznykh vidov ty-syachelistnika (achillea L.)

[Antioxidant activity of ethyl acetate extract of different types of yarrow (achillea L.)]. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2018;3:61–8. Russian.

4. Дьякова Н.А. Трава тысячелистника как перспективный источник флавоноидов. В сборнике: Молодежь и медицинская наука. Статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Редколлегия: М.Н. Калинин [и др.], 2019. С. 137–140 / D'yakova NA. Trava tsysachelistnika kak perspektivnyy istochnik flavonoidov. V sbor-nike: Molodezh' i meditsinskaya nauka. Stat'i VI Vserossiyskoy mezhvuzov-skoey nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchasti-em. Redkollegiya: M.N. Kalinkin [i dr.] [Yarrow grass as a promising source of flavonoids. In the collection: Youth and medical science. Articles of the VI All-Russian Interuniversity Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation. Editorial Board: M.N. Kalinkin [etc.]]; 2019. Russian.

5. Дьякова Н.А., Великанова Л.А., Шишорина Л.А., Бобина Е.А. Особенности накопления флавоноидов травой тысячелистника обыкновенного синантропной флоры центрального черноземья. В книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, 2020. С. 248–249 / D'yakova NA, Velikanova LA, Shishorina LA, Bobina EA. Osobennosti nakopleniya flavonoidov travoy tsysachelistnika obyknoven-nogo sinantropnoy flory tsentral'nogo chernozem'ya. V knige: Fundamental'naya nauka i klinicheskaya meditsina - chelovek i ego zdorov'e. XXIII Mezhdunarodnaya mediko-biologicheskaya konferentsiya molodykh is-sledovateley, posvyashchennaya 25-letiyu meditsinskogo fakul'teta SPbGU. Materialy nauchnoy konferentsii [Features of the accumulation of flavonoids by yarrow grass of the synanthropic flora of the Central chernozem region. In the book: Fundamental Science and clinical medicine - man and his health. XXIII International Medical and Biological Conference of Young Researchers dedicated to the 25th anniversary of the Faculty of Medicine of St. Petersburg State University. Materials of the scientific conference]; 2020. Russian.

6. Курченко В.П., Сушинская Н.В., Чубарова А.С., Тарун Е.И., Куприянов А.Н., Хрусталева И.А., Бондарук А.М., Цыганков В.Г., Журихина Л.Н., Филонюк В.А., Шабуня П.Г. Состав биологически активных веществ экстрактов цветов тысячелистников аборигенной флоры Беларуси, Казахстана и России, их антиоксидантные свойства и токсичность // Экобиотех. 2019. Т. 2, № 3. С. 286–292 / Kurchenko VP, Sushinskaya NV, Chubarova AS, Tarun EI, Kupriyanov AN, Khrustaleva IA, Bondaruk AM, Tsygankov VG, Zhurikhina LN, Filonyuk VA, Shabunya PG. Sostav biologicheski aktivnykh veshchestv ekstraktov tsvetov ty-syachelistnikov aborigennoy flory belaru-si, kazakhstan i rossii, ikh antioksidantnye svoystva i toksichnost' [The composition of biologically active substances of extracts of flowers of tsysachelistnik native flora of Belarus, Kazakhstan and Russia, their antioxidant properties and toxicity]. Ekobiotech. 2019;2(3):286–92. Russian.

7. Луковикова А.И., Ким Н.Е. Влияние способа и сроков хранения на содержание эфирных масел в образцах тысячелистника обыкновенного (achillea millefolium L.) и полыни понтийской (artemisia pontica L.). В сборнике: Химия и жизнь. Сборник XVII Международной научно-практической студенческой конференции, 2018. С. 189–195 / Lukovikova AI, Kim NE. Vliyaniye sposob a i strokov khraneniya na sodержание efirnykh masel v obraztsakh tsysachelistnika obyknoven-nogo (achillea millefolium L.) i polyny pontiyskoy (artemisia pontica L.). V sborni-ke: Khimiya i zhizn'. Sbornik XVII Mezhduna-rodnoy nauchno-prakticheskoy studencheskoy konferentsii [Effect of the method and shelf life on the content of essential oils in samples of common yarrow (achillea millefolium L.) and Pontic wormwood (artemisia pontica L.). In the collection: Chemistry and Life. Collection of the XVII International Scientific and Practical Student Conference]; 2018. Russian.

8. Мешкова А.Д. Изучение сырья тысячелистника, как источника биологически активных веществ. В сборнике: Инструменты и механизмы устойчивого инновационного развития. Сборник статей по итогам Всероссийской научно-практической конференции. Стерлитамак, 2020. С. 57–60 / Meshkova AD. Izucheniye syr'ya tsysachelistnika, kak istochnika biologicheskii aktivnykh veshchestv. V sbornike: Instrumenty i mekha-nizmy ustoychivogo innovatsionnogo razvitiya. Sbornik statey po itogam Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Study of yarrow raw materials as a source of biologically active substances. In the collection: Tools and mechanisms of sustainable in-novative development. Collection of articles on the results of the All-Russian Scientific and Practical Conference]. Sterlitamak; 2020. Russian.

9. Платонов В.В., Дунаев В.А., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Франкевич В.Е., Датиева Ф.С. Хромато-масс-спектрометрия гексанового экстракта тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L., семейство астровые – asteraceae) (Сообщение I) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 82–86. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16751 / Platonov VV, Dunaev VA, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Frankevich VE, Datieva FS. Khromato-mass-spektrometriya geksanovogo ekstrakta tysyachelistnika obyknovennogo (*Achillea millefolium* L., semeystvo astro-vye – asteraceae) (soobshchenie I) [Chromato-mass-spectrometry of hexane extract of common yarrow (*achillea millefolium* L., asteraceae family – asteraceae) (message I)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:82–86. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16751. Russian.

10. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Франкевич В.Е., Дунаев В.А., Волочаева М.В., Датиева Ф.С. Хромато-масс-спектрометрия толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного (*achilled millefolium* L., семейство астровые – asteraceae) (сообщение II) // Клиническая медицина и фармакология. 2020. №3. С. 41–46. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-3-41-46 / Platonov VV, Khadartsev AA, Sukhikh GT, Frankevich VE, Dunaev VA, Volochaeva MV, Datieva FS. Khromato-mass-spektrometriya toluol'nogo ekstrakta tysyachelistnika obyknovennogo (*achilled millefolium* L., semeystvo astrovye – asteraceae) (soobshchenie II) [Chromatography-mass spectrometry of toluene extract of common millefolium (*achilled millefolium* L., aster family-asteraceae) (report II)]. Klinicheskaya meditsina i farakologiya. 2020;3:41–6. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-3-41–46. Russian.

11. Фесенко М.С., Смойловская Г.П. Изучение содержания флавоноидов в траве тысячелистника субобыкновенного. В сборнике: МОЛОДЕЖЬ, НАУКА, МЕДИЦИНА. Материалы 63-й всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. Редколлегия: М.Н. Калинин [и др.], 2017. С. 679–682 / Fesenko MS, Smoylovskaya GP. Izuchenie so-derzhaniya flavonoidov v trave tysyachelist-nika subobyknovennogo. V sbornike: MOLODEZH", NAUKA, MEDITSINA. Materialy 63-y vserossiyskoy mezhvuzovskoy studencheskoy nauchnoy konfe-rentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Redkollegiya: M.N. Kalinkin [i dr.] [Study of the content of flavonoids in the grass of yarrow sub-vulgaris. The collection of:

YOUTH, SCIENCE, and MEDICINE. Proceedings of the 63rd All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with International Participation. Editorial Board: M. N. Kalinkin [et al.]; 2017. Russian.

12. Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Волочаева М.В., Дунаев В.А., Франкевич В.Е., Датиева Ф.С. Хромато-масс-спектрометрия хлороформного экстракта тысячелистника обыкновенного (*achilled millefolium* L., семейство астровые – asteraceae) (сообщение III) // Клиническая медицина и фармакология. 2020. №3. С. 47–52. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-3-47-52 / Khadartsev AA, Sukhikh GT, Platonov VV, Volochaeva MV, Dunaev VA, Frankevich VE, Datieva FS. Khromato-mass-spektrometriya khloro-formnogo ekstrakta tysyachelistnika obyknovennogo (*achilled millefolium* L., semeystvo astrovye – asteraceae) (soobshchenie III) [Chromatography-mass spectrometry of chloroform extract of common millwort (*achilled millefolium* L., aster family-asteraceae) (report III)]. Klinicheskaya meditsina i farakologiya. 2020;3:47–52. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-3-47-52. Russian.

13. Чемарев А.П. Фармакогностический анализ сырья лекарственных растений, применяемых для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей: бессмертника песчаного (*helychrisum arenarium* L. moench.), пижмы обыкновенной (*tanacetum vulgare* L.), тысячелистника обыкновенного // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 7, № 6. С. 1255 / Chemarev AP. Farmakognosticheskiy analiz syr'ya lekarstvennykh rasteniy, primenyaemykh dlya lecheniya zabolevaniy pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey: bessmertnika peschanogo (*helychrisum arenarium* L. moench.), pizhmy obyknovnoy (*tanacetum vulgare* L.), tysyachelistnika obyknovennogo [Pharmacognostic analysis of raw materials of medicinal plants used for the treatment of liver and biliary tract diseases: sand immortelle (*helychrisum arenarium* L. moench.), common tansy (*tanacetum vulgare* L.), thousand-leaf common]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2017;7(6):1255. Russian.

14. Чусовитина К.А., Карпукhin М.Ю. Фармакологические особенности тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L.) // Аграрное образование и наука. 2019. № 4. С. 31 / Chusovitina KA, Karpukhin MYu. Farmakologicheskie osobennosti tysyachelistnika obyknovennogo (*achillea millefolium* L.) [Pharmacological features of common yarrow (*achillea millefolium* L.)]. Agrarnoe obrazovanie i nauka. 2019;4:31. Russian.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Сухих Г.Т., Хадарцев А.А., Дунаев В.А., Волочаева М.В., Франкевич В.Е., Датиева Ф.С. Хромато – масс – спектрометрия этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного (*achilled millefolium* L., семейство астровые – asteraceae) (сообщение IV) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-30-34.

Bibliographic reference:

Platonov VV, Sukhikh GT, Khadartsev AA, Dunaev VA, Volochaeva MV, Frankevich VE, Datieva FS. Khromato – mass – spektrometriya etanol'nogo ekstrakta tysyachelistnika obyknovennogo (*achilled millefolium* L., semeystvo astrovye – asteraceae) (soobshchenie IV) [Chromato-mass-spectrometry of ethanol extract of the common yarrow (*achillea millefolium* L., aster family – asteraceae) (message IV)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:30-34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-30-34. Russian.

УДК: 616.72-002:616.728.3:57.084.1

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-35-40

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И ЕГО СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ

Е.В. ГЛАДКОВА

*Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии
ФГБУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
ул. им. Н.Г. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, Саратовская область, 410002, Россия,
e-mail: gladkova.katya@yandex.ru*

Аннотация. Травматические повреждения коленных суставов в 36-60% случаев являются пусковым механизмом возникновения посттравматического остеоартроза, характеризующегося дегенеративно-дистрофическими процессами в скелетных соединительных тканях с их вторичной альтерацией и пролиферацией вследствие выраженной провоспалительной активности. Используемые в ревматологической и ортопедической практике терапевтические и хирургические стратегии, направленные на коррекцию метаболических и структурных нарушений при посттравматическом остеоартрозе носят преимущественно симптоматический характер, что обуславливает актуальность экспериментального изучения основных его патогенетических паттернов и экстраполяции их в клиническую практику. **Цель исследования** – осуществить хирургическое моделирование посттравматического остеоартроза коленных суставов у крыс путем хирургического нарушения целостности передней крестообразной связки, изучить основные патогенетические механизмы ремоделирования костной и хрящевой скелетных тканей в процессе прогрессирования суставной патологии. **Материалы и методы исследования.** 40 крысам опытной группы интраоперационно формировали посттравматический остеоартроз коленных суставов путем перерезания передней крестообразной связки. Ежедневно в течение 4 недель методом мультиплексного анализа в сыворотке крови определяли концентрации фактора роста фибробластов, склеростина, остеопротегерина; методом иммуноферментного анализа – остеокальцина и гиалуронана, проводили оценку ортопедического статуса, гистоморфометрическое исследование препаратов тканей коленных суставов. **Результаты и их обсуждение.** 1. Через неделю после формирования атеросклероза отмечали нарастание содержания склеростина, остеопротегерина и гиалуронана, и снижение остеокальцина против контрольных значений, наличие воспалительно-клеточной инфильтрации, признаки гидратации суставного гиалинового хряща, наличие сильных положительных связей между концентрацией фактора роста фибробластов и остеопротегерина; а также концентрации фактора роста фибробластов и склеростина. 2. К 2-3-й неделе наблюдения происходило снижение силы корреляционных связей между концентрацией фактора роста фибробластов и остеопротегерина и утрата значимости связи концентрации фактора роста фибробластов-склеростина в патогенезе дегенеративно-дистрофических изменений тканей сустава, характеризующихся снижением общего количества хондроцитов и нарастанием признаков клеточной дегенерации в виде кариопикноза и кариолизиса на фоне уменьшения содержания склеростина при высоком уровне экспрессии остеокальцина и остеопротегерина. 3. К 4-ой неделе наблюдения отмечали повышенное содержание остеокальцина и гиалуронана, уменьшение плотности и порядка расположения дистрофически измененных хондроцитов в экстрацеллюлярном матриксе суставного гиалинового хряща. **Заключение.** Экспериментальный посттравматический остеоартроз коленных суставов у крыс, моделируемый нарушением целостности передних крестообразных связок характеризуется существенными структурно-метаболическими нарушениями в скелетных соединительных тканях, отличающимися прогрессирующим снижением хондробластического потенциала вследствие дегенерации и нарушения синтетической активности хондроцитов, перестройкой механизмов субхондрального ремоделирования с преобладанием остеобластической активности. Различия в доминировании отдельных патогенетических механизмов прогрессирования посттравматического остеоартроза на различных этапах его развития требует разработки дифференцированных подходов к выявлению и коррекции имеющихся нарушений, что необходимо учитывать при разработке диагностических и терапевтических стратегий в отношении данного вида суставной патологии.

Ключевые слова: экспериментальный посттравматический остеоартроз коленного сустава, крысы, передние крестообразные связки, ремоделирование костной и хрящевой ткани, склеростин, остеопротегерин, остеокальцин, фактор роста фибробластов 23, гиалуронан.

SURGICAL APPROACHES TO THE FORMATION OF EXPERIMENTAL POST-TRAUMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS AND ITS STRUCTURAL METABOLIC PATTERNS

E.V. GLADKOVA

*Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University», the Russian Federation Ministry of Healthcare,
N.G. Chernyshevsky Str., 148, Saratov, 410002, Russia, e-mail: gladkova.katya@yandex.ru*

Abstract. The traumatic lesions of knee joints trigger post-traumatic osteoarthritis (OA) in 36-60 percent of cases. The disease features degenerative and dystrophic changes in skeletal connective tissues causing their secondary alteration as well as proliferation due to the profound pro-inflammatory activity. Although the aim of therapeutic and surgical strategies used in rheumatology and orthopedic practice is the correction of metabolic and structural lesions in post-traumatic OA, they are mostly symptomatic thus making the experimental studies of its main pathogenetic patterns and introduction of the findings to the clinical practice highly relevant. The **research purpose** was to create the surgical model of traumatic knee OA in rats through surgical intervention to the anterior cruciate

ligament and the investigation of the main pathogenetic mechanisms of bone and cartilage skeletal tissue turnover in the articular pathology progress. **Material and methods.** The post-traumatic knee OA was intra-operatively created by anterior cruciate ligament cutting in 40 rats of the experimental group. The concentrations of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23), sclerostin (SOST), osteoprotegerin (OPG) were found with the multiplex assay once in each of the 4 weeks of the research, and osteocalcin (OC) as well as hyaluronan (Hy) with ELISA; the assessment of orthopedic status and histomorphometric examination of the knee tissue specimens were also performed. **Results.** 1. The increases in SOST, OPG, and Hy, as well as the decrease in OC as compared to the control values, were observed in 1 week after OA formation; the inflammatory cell infiltration, signs of hydration in the articular hyaline cartilage, and strong positive FGF23-OPG, as well as FGF23-SOST correlations, were also found. 2. The strength of FGF23-OPG correlation decreased by the 2nd and 3rd weeks of observation, FGF23-SOST correlation lost its significance in the pathogenesis of degenerative and dystrophic changes of the joint tissues that featured the reduction of the total number of chondrocytes and augmentation of cell degeneration signs presented by karyopyknosis and karyolysis along with SOST reduction while OC and OPG expressions remained high. 3. The increase in OC and Hy was observed by the 4th week as well as the decrease of the density and deterioration of alignment of the dystrophic chondrocytes in the extracellular matrix of the articular hyaline cartilage. **Conclusion.** The experimental post-traumatic knee OA in rats modeled by the surgical interventions to the anterior cruciate ligaments features significant structural and metabolic abnormalities in skeletal connective tissues; their chondroblast potential constantly decays due to the degeneration and disturbance to chondrocyte synthetic activity as well as the rearrangement of subchondral remodeling mechanisms dominated by the osteoblast activity. The differences in the dominance of individual pathogenic mechanisms of post-traumatic OA progress in various stages of its development requires the elaboration of specific approaches to the detection and correction of the disturbances that should be considered in designing diagnostic and therapeutic strategies for this type of articular pathologies.

Keywords: experimental post-traumatic knee osteoarthritis, rats, anterior cruciate ligaments, bone and cartilaginous tissue remodeling, sclerostin, osteoprotegerin, osteocalcin, fibroblast growth factor 23, hyaluronan.

Введение. Травматические повреждения крупных суставов нижних конечностей в 36-60% случаев являются пусковым механизмом развития дегенеративно-дистрофических изменений скелетных соединительных тканей, приводящих к возникновению *остеоартроза* (ОА) [3]. Известно, что в основе патогенетических механизмов посттравматического ОА лежат воспалительные процессы в синовиальной среде суставов со вторичной альтерацией хрящевой ткани на фоне дисбаланса в системе цитокиновой регуляции, сопровождающиеся накоплением в биологических средах продуктов деградации клеточных элементов и фрагментов хрящевого матрикса [9]. Вместе с тем, терапевтические и хирургические стратегии, применяемые в отношении заболеваний суставов данного генеза, носят скорее симптоматический характер, а работы, посвященные объективизации патологических детерминант различных этапов прогрессирования ОА в литературе недостаточны и представлены лишь отдельными наблюдениями. Ударцев Е.Ю. [5], изучив гистоморфологические особенности суставных тканей при I-III стадиях посттравматического ОА, учитывая уровни содержания в них ключевых структурных компонентов: гликозаминогликанов, галактозы, уроновых кислот предположил о сохранении репаративных потенциалов синовиальной среды суставов вплоть до II стадии заболевания, что открывает определенные перспективы в плане совершенствования лечебных протоколов при ОА. Давыдов Д.А. и соавт. [2] морфологически оценивая пролиферативную активность и апоптотические изменения костной ткани субхондральных отделов головок бедренных костей на основании молекулярно-биологических показателей выявили минимальную пролиферативную активность остеобластов и сохранение клеточного состава за счет повышения уровня экспрессии остеобlastами и остеобlastами антиапоптотического белка *bcl-2* при посттравматическом ОА. В то же время, у данной категории пациен-

тов наблюдаются определенные нарушения в системе иммунитета, предопределяющие хронизацию воспалительно-дегенеративных процессов в суставных тканях [6]. Ранее нами при поздних проявлениях (III-IV стадии) как первичного, так и посттравматического ОА крупных суставов были выявлены свидетельства необратимой деструкции коллагена I и II типов на фоне признаков угнетения T-клеточного иммунитета, подтверждающее существенное снижение вплоть до полной утраты регенераторного потенциала [1]. Однако единой концепции относительно особенностей механизмов ремоделирования скелетных соединительных тканей в процессе прогрессирования ОА посттравматического генеза окончательно не сформировано, в связи с чем изучение данного направления в эксперименте и клинике является актуальным направлением исследований.

Цель исследования – осуществить хирургическое моделирование посттравматического остеоартроза коленных суставов у крыс путем хирургического нарушения целостности передней крестообразной связки, изучить основные патогенетические механизмы ремоделирования костной и хрящевой скелетных тканей в процессе прогрессирования суставной патологии.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 70 лабораторных крыс самцов весом 280-300 г. в возрасте 16-18 месяцев, у 40 из которых (опытная группа) был сформирован посттравматический ОА, основываясь на хирургической его модели [8]. Дестабилизация коленных суставов экспериментальных животных опытной группы осуществлялась путем передней парapatеллярной капсулотомии с последующим нарушением анатомической целостности передних крестообразных связок. Кожный разрез выполняли на 3-4 мм. выше надколенника, ориентируясь на место соединения наружной мышцы бедра и сухожилия квадрицепса и рассекая кожу по направлению вниз, следуя скальпелем по внутренней линии надколенника. Разрез заканчивался на 2-3 мм

ниже бугристости большеберцовой кости, а его общая длина составляла порядка 7–9 мм. После рассечения послойно кожи и фасции разреза по заданной траектории, производили вскрытие капсулы сустава и осуществляли пересечение передней крестообразной связки остроконечным скальпелем в межмышечковом пространстве, после чего операционная рана была послойно ушита. По окончании хирургического вмешательства проводили тест, подтверждающий достижение нестабильности сустава по типу «передний выдвижной ящик». Операционное поле обрабатывали раствором 1%-м спиртовым раствором бриллиантового зеленого. 15 крысам группы сравнения (отрицательный контроль) осуществляли вскрытие капсулы правых (опытных) коленных суставов без нарушения анатомической целостности передних крестообразных связок, после чего операционная рана послойно ушивалась. 15 интактных крыс составили группу контроля. Максимальный срок наблюдения за экспериментальными животными с момента хирургического вмешательства составил 5 недель; еженедельно проводили оценку общего состояния животных, определение локального статуса коленных суставов с измерением их окружности, инфракрасной термометрией «B. Well WF-1000» (Швейцария). С целью оценки синтетической активности остеобластов в сыворотке крови животных методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате «Anthos 2020» (Великобритания) проводили определение содержания *остеокальцина* (OK) (Rat-Mid Osteocalcin EIA). Концентрация других маркеров, косвенно характеризующих основные механизмы ремоделирования костной ткани – *склеростина* (SOST), *фактора роста фибробластов* (FGF23) и *остеонтегерина* (ORG) была определена с использованием диагностической панели Milliplex (Merck) методом мультиплексного анализа с использованием системы «MAGPIX Luminex» (USA). О метаболизме суставного хряща судили, основываясь на изменениях содержания *гиалуронана* (Hu) как ключевого компонента его экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке крови, используя наборы реактивов «Quantikine® ELISA Hyaluronan Immunoassay», производства R&D Systems, Inc., США). При выведении животных из эксперимента ткани, коленных суставов были взяты для последующего гистоморфологического исследования, для чего они были зафиксированы в нейтральном формалине, проведена декальцинация костных фрагментов, осуществлена стандартная проводка в спиртах восходящей плотности, срезы тканей толщиной 3–4 мм были окрашены по Вейгер-Ван Гизон и Маллори («Биовитрум», Россия). Гистоморфометрическое исследование проводилось на микроскопе «AxioImager Z2» «Carl Zeiss», (Германия). Протокол проведения исследования (№ 2 от 02.10.2018 г.) согласован Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России» и состав-

лен в соответствии с Хельсинкской декларацией (пересмотра 2000 г.), Приказом №755 МЗ СССР от 12.08.1977г., Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.). Работы с лабораторными животными проводились с использованием комплекса из золетила-100 (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 0,05 мл/кг и ксилазина (Interchemie, Нидерланды) в дозе 1 мг/кг в соответствии с инструкциями производителей. Эвтаназия крыс по окончании эксперимента достигнута передозировкой препаратов. Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0. Учитывая тот факт, что распределение вариационных рядов отличалось от нормального, полученные данные были обработаны с использованием непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни и Вилкоксона с представлением результатов в виде *медианы* (Me) и межквартильного размаха в виде процентилей 75-го и 25-го. Степень параллелизма между изучаемыми процессами оценивалась на основании вычисления *коэффициента ранговой корреляции Спирмена* (R). Уровень критической значимости *p* принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Оценивая Status Localis коленных суставов у животных основной группы и группы сравнения через 7 дней после хирургического вмешательства отмечали наличие болезненности и отека в области опытных коленных суставов, который проявлялся увеличением их диаметра в среднем на 0,7–0,8 см и 0,4–0,6 см соответственно. Изменения, ассоциированные с местной воспалительной реакцией, носили более выраженный характер в опытной группе животных, что сопровождалось повышением локальной температуры на 0,8–1,2°C в отличие от группы сравнения, где уровень гипертермии не превышал 0,5–0,7°C. Явления болезненности в области коленных суставов у крыс опытной группы через 2–4 недели с момента формирования модели нарастали, животные не использовали конечность при передвижениях, отмечалась гипертермия в области коленных суставов в пределах 0,3–0,6°C. Животные теряли аппетит и вес. В группе сравнения уже через 2 недели с начала эксперимента не выявляли отличий в диаметрах окружностей опытных и контрольных коленных суставов и признаков повышения локальной температуры, болезненности опытных коленных суставов, а также снижения общей активности.

Динамика изменений содержания в сыворотке крови экспериментальных животных белковых молекул, отражающих состояние метаболизма костной и хрящевой тканей, представлена в табл.

Таблица

Уровни содержания в сыворотке крови экспериментальных животных маркеров метаболизма хрящевой и костной тканей

Показатели/ группы, сроки наблюдения	<i>Hyaluronan</i> , нг/мл	<i>FGF23</i> , пг/мл	<i>OPG</i> , пг/мл	<i>SOST</i> , пг/мл	<i>Osteocalcin</i> , нг/мл
Группа контроля, <i>n</i> =15	77,9 (67,3; 81,4)	300,27 (211,82; 340,5)	1181,34 (967,2; 2405,0)	203,44 (158,80; 290,90)	175,03 (157,81; 201,6)
Группа сравнения, 1-я неделя наблюдения, <i>n</i> =15	102,2 (73,1; 122,9)	358,19 (292,1; 370,4)	1744,5 (1213,2; 1800,0)	1228,1 (903,4; 1518,0) ▲ <i>p</i> =0,0047	210,4 (165,5; 228,1)
Опытная группа, 1-я неделя наблюдения, <i>n</i> =10	123,4 (99,6; 134,9) * <i>p</i> =0,0220	379,49 (283,96; 443,40) ■ <i>p</i> =0,0378	17023 (15775; 18271) * <i>p</i> =0,0162	4508 (2176; 7357) * <i>p</i> =0,004678 □ <i>p</i> =0,0043	115,2 (100,62; 128,95) ■ <i>p</i> =0,0002
Опытная группа, 2-я неделя наблюдения, <i>n</i> =10	149,3 (96,2; 161,2)	323,64 (306,19; 401,00)	5062 (3898,08; 11102) * <i>p</i> =0,0344	393,36 (213,31; 479,0) * <i>p</i> =0,0111	256,87 (149,19; 324,24) * <i>p</i> =0,0185 * <i>p</i> =0,0432
Опытная группа, 3-я неделя наблюдения, <i>n</i> =10	156,14 (100,3; 174,13) * <i>p</i> =0,0002	343,37 (304,40; 360,29)	3043 (2950; 3033) † <i>p</i> =0,0143 ● <i>p</i> =0,0001	370,44 (149,04; 659,87) † <i>p</i> =0,0004 ● <i>p</i> =0,0001	174,76 (118,62; 209,07) † <i>p</i> =0,0467
Опытная группа, 4-я неделя наблюдения, <i>n</i> =10	160,2 (121,4; 152,3) * <i>p</i> =0,0001 □ <i>p</i> =0,0003	229,03 (211,55; 249,1) ♦ <i>p</i> =0,0433	1014 (684,69; 1854,43) ♦ <i>p</i> =0,0240 △ <i>p</i> =0,0440	204,65 (136,6; 293,56) ■ <i>p</i> =0,0002	308,92 (236,68; 365,07) * <i>p</i> =0,0167

Примечание: * – уровни значимости различий между опытной группой в различные сроки наблюдения и группой контроля при (*p*<0,05); * – уровни значимости различий в опытной группе между 1- и 2 неделями наблюдения при (*p*<0,05); † – уровни значимости различий в опытной группе между 2 и 3 неделями наблюдения при (*p*<0,05); ■ – уровни значимости различий в опытной группе между 1 и 4 неделями наблюдения при (*p*<0,05); ♦ – уровни значимости различий в опытной группе между 3 и 4 неделями наблюдения при (*p*<0,05); □ – уровни значимости различий в опытной группе между группой сравнения и основной группой через 1 неделю наблюдения (*p*<0,05); ● – уровни значимости различий в опытной группе между 1 и 3 неделями наблюдения при *p*<0,05; △ – уровни значимости различий в опытной группе между 2 и 4 неделями наблюдения, *p*<0,05; ▲ – уровни значимости различий между группой сравнения через 1 неделю наблюдения и референтными значениями при *p*<0,05

При оценке содержания в сыворотке крови животных концентрации молекул, отражающих состояние метаболизма костной ткани, через одну неделю после формирования посттравматического ОА было выявлено повышение (*p*<0,05) уровня *SOST*, более выраженное в основной группе, чем в группе сравнения, что возможно, было обусловлено объемом хирургического вмешательства и уровнем факторов воспалительной реакции.

Следует отметить, что остальные маркеры ремоделирования костной и хрящевой тканей в группе сравнения (отрицательного контроля) через 7 дней после операции изменялись незначительно, а в остальные сроки наблюдения практически не отличались от значений в группе контроля, объединяющей интактных животных (табл.). В то же время, ранние сроки (первая неделя) формирования посттравматического ОА в опытной группе, согласно полученным результатам, характеризовались накоплением в биологических средах *FGF23* и *OPG*, что косвенно свидетельствовало о существенных нарушениях в кост-

ном гомеостазе, связанных с молекулярной регуляцией остеокластогенеза, обусловленных активацией остеоцитов с участием натрий-зависимых механизмов ингибирования фосфатов. Не исключено, что подобные изменения могли приводить к нарушению процессов минерализации костного субстрата [7], однако гистоморфологических подтверждений данному факту при ранних проявлениях (через 7 дней после хирургического вмешательства) не выявляли. В то же время, на данном этапе отмечались биохимические признаки возрастания уровней гликозаминогликановых (ГАГ) полимеров (*Hu*) в сыворотке крови с одновременным снижением их (по данным гистологических исследований) в суставных тканях, что свидетельствовало о возникновении дисбаланса катаболических и анаболических процессов в матриксе суставного гиалинового хряща. Не исключено, что интенсификация процессов деструкции была ассоциирована с активацией протеолитических ферментных систем, в том числе – с участием катепсина Д, расщепляющего ключевой белок протеогликанов (ПГ) [4].

Следует отметить, что даже спустя 7 дней с момента воспроизведения модели посттравматического ОА сохранялась выраженная инфильтрация мягких тканей сустава полиморфноядерными нейтрофилами, подтверждающая наличие выраженного воспалительного ответа. Одновременно отмечали появление признаков гидратации экстрацеллюлярного матрикса суставного гиалинового хряща, приводящих к увеличению его толщины как в нагружаемых, так и интактных его участках. При этом основные цитологические характеристики хондроцитов были сохранены, пространственная ориентация основных клеточных элементов не нарушалась. Хондроциты были расположены упорядоченно, преимущественно – в изогенных группах. О возникновении нарушений основных механизмов ремоделирования костной ткани на ранних стадиях посттравматического ОА свидетельствовали отличия результатов корреляционного анализа между изучаемыми параметрами в основной группе от таковых в группе сравнения и интактных животных. Так, у крыс опытной

группы к концу первой недели наблюдения было выявлено ($p=0,001$) наличие сильной положительной связи ($R=0,9$) между $FGF23$ и OPG . При этом $FGF23$ был связан ($p=0,000943$) с уровнем экспрессии $SOST$ также сильной положительной корреляционной связью в отличие от группы здоровых животных, где данное соотношение характеризовалось как наличие положительной связи средней силы ($R=0,58$) при $p=0,011$. Резкое нарастание уровней OPG позволило предположить о доминирующей роли в качестве одного из ведущих механизмов ранних проявлений посттравматического ОА антирезорбтивных процессов с участием системы OPG - $RANK$ - $RANKL$, оказывающей регуляторное влияние на дифференцировку, активацию и апоптоз клеточной линии, представленной остеокластами. Прогрессирование же и хронизация посттравматического ОА сопровождалось снижением уровня OPG и достижением им к 4 неделе наблюдения нормальных значений, характерных для здоровых животных. Параллельно отмечали нарастание концентраций в сыворотке крови ОК ($p<0,05$), что, возможно, было ассоциировано с активизацией костеобразования за счет повышения остеобластического потенциала. Развитие посттравматического ОА сопровождалось ко 2 неделе с момента воспроизведения модели уменьшением ($p=0,024$) силы корреляционной связи между $FGF23$ и OPG до $R=0,64$ и утратой значимости связей между $FGF23$ и $SOST$ на фоне снижения ($p<0,05$) концентрации в сыворотке крови $SOST$ и приближения его к исходным уровням при сохранении повышенных значений $FGF23$. В тканях коленных суставов полиморфная воспалительно-клеточная инфильтрация утрачивалась, снижалось общее количество хондроцитов. К 3-й неделе эксперимента хондроциты 1 типа становились малочисленными, изменялась их морфология: они приобретали вытянутую веретенообразную форму, некоторые клетки отличались полиморфией, гипохромией ядер, процессами кариопикноза и кариолизиса, свидетельствующими о признаках клеточной дегенерации и снижении синтетического потенциала. Помимо уменьшения общего числа хондроцитов 1 типа отмечали изменение их пространственного расположения – клетки находились в толще экстрацеллюлярного матрикса в основном изолированно, приблизительно к поверхностной зоне, изогенных групп не наблюдали. Хондроциты 2 типа также становились полиморфными. Общая толщина суставного гиалинового хряща уменьшалась, а его поверхностных слой в нагружаемых участках в проекции мыщелков бедренных костей был разволокнен. В крови животных опытной группы сохранялись повышенные концентрации Hu и OPG , а поступление в системный кровоток $SOST$ снижалось по сравнению с предыдущими сроками наблюдения. Корреляционный анализ продемонстрировал тенденцию к снижению силы выявленных ранее взаимосвязей между показателями, при этом имеющиеся зависимости не достигали уровня статистической значимости. Для «поздних»

стадий посттравматического ОА характерной особенностью стало снижение уровня OPG и приближение его к нормальным значениям на фоне сохранения повышенных концентраций ОК и Hu . Примечательно, что перестройка механизмов ремоделирования скелетных соединительных тканей и выраженные структурные нарушения в опытных коленных суставах, начиная с 3-й недели наблюдений сопровождались морфологическими и цитологическими признаками дегенеративных изменений в суставном гиалиновом хряще контрольных суставов у крыс опытной группы, что нашло свое отражение в уменьшении объема матрикса хрящевой ткани, нарушениях численного состава и пространственного расположения хондроцитов, наличия признаков клеточной дистрофии и апоптоза на фоне глубоких метаболических нарушений, свидетельствующих о снижении регенераторного потенциала суставного хряща.

Заключение. Экспериментальный посттравматический ОА коленных суставов у крыс, формирующийся вследствие нарушения целостности передних крестообразных связок характеризуется существенными структурно-метаболическими нарушениями в скелетных соединительных тканях, отличающихся прогрессирующим снижением хондробластического потенциала вследствие дегенерации и нарушения синтетической активности хондроцитов, перестройкой механизмов ремоделирования костной ткани с нарастанием остеобластической активности. Различия в доминировании отдельных патогенетических механизмов прогрессирования посттравматического ОА на различных этапах его развития требует разработки дифференцированных подходов к выявлению и коррекции имеющихся нарушений, что необходимо учитывать при разработке диагностических и терапевтических стратегий в отношении данного вида суставной патологии.

Работа выполнена в рамках темы инициативного плана НИИТОН СГМУ «Патогенетические особенности, регуляторные механизмы и прогностическое значение системных проявлений нарушений метаболизма хрящевой и костной тканей на ранних стадиях остеоартроза», регистрационный номер: AAAA-A18-118102690087-7

Литература / References

1. Гладкова Е.В. Особенности иммунных механизмов регуляции ремоделирования хрящевой и костной тканей при ранних и поздних проявлениях первичного и посттравматического остеоартроза. Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 22, № 2-2. С. 748–750. DOI: 10.31857/S102872210006715-1 / Gladkova EV. Osobennosti immunnykh mekhanizmov regulyatsii remodelirovaniya hryashchevoj i kostnoj tkanej pri rannih i pozdnykh proyavleniyah pervichnogo i posttravmaticheskogo osteoartroza [Characteristics of remodeling regulatory immune mechanisms in cartilage and bone tissues at incipient and late presentations of primary and post-traumatic osteoarthritis]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2019;22(2-2):748-50. DOI: 10.31857/S102872210006715-1. Russian.
2. Давыдов Д.А., Авдалян А.М., Агаджанян В.В., Кирилова И.А. Анализ пролиферативной активности и апоптоза клеток костной ткани головки бедра при различных этиологических формах остеоартроза // Политравма. 2016. № 4. С. 69–75 / Davydov DA, Avdalyan AM, Agadzhanian VV, Kirilova IA. Analiz proliferativnoj aktivnosti i apoptoza kletok kostnoj tkani golovki bedra pri razlichnykh ehtiologicheskikh formah

osteoartroza [Analysis of proliferative activity and apoptosis of cells of femoral head bone tissue in various etiological forms of osteoarthritis]. Polytrauma. 2016;4:69-75. Russian.

3. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Кузнецов С.И., Аткина Н.А. Коррекция нарушений метаболизма суставного хряща и морфологическая оценка эффективности внутрисуставной озонотерапии при экспериментальном посттравматическом артрите // Вестник мордовского университета. 2016. Т. 23, №3. С. 359–369. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201603.359-369 / Zakhvatov AN, Belyayev AN, Kuznetsov SI, Atkina NA. Korrekciya narushenij metabolizma sustavnogo hryashcha i morfologicheskaya ocenka ehffektivnosti vnutrisustavnoj ozonoterapii pri ehksperimentalnom posttravmaticheskom artrite [Correction of metabolic disorders of the articular cartilage and morphological evaluation of intra-ozone therapy in experimental post-traumatic arthritis]. Vestnik mordovskogo universiteta. 2016;22(3):359-69. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201603.359-369. Russian.

4. Корпан, М.И., Магомедов С., Бруско А.Т., Чекман И.С. Роль нарушений метаболизма гликозаминогликанов в патогенезе остеоартроза и их медикаментозная коррекция (обзор литературы) // Вестник ортопедии, травматологии та протезирования. 2011. № 3 (70). С. 74–79 / Korpan MI, Magomedov S, Brusko AT, Chekman IS. Rol narushenij metabolizma glikozaminoglikanov v patogeneze osteoartroza i ih medikamentoznaya korrekciya obzor literatury [Role of glycosaminoglycan metabolic imbalance in osteoarthritis pathogenesis and its medication correction (literature review)]. Vestnik ortopedii, travmatologii ta protezivannya. 2011;3(70):74-9. Russian.

5. Ударцев Е.Ю. Морфогистохимические аспекты консервативного лечения больных с посттравматическим остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей // Фундаментальные исследования. 2011. № 6. С. 182–187 / Udarcev EYu. Morfogistohimicheskie

aspekty konservativnogo lecheniya bolnyh s posttravmaticheskim osteoartrozom krupnyh sustavov nizhnih konechnostej [Morphohistochemical aspects of conservative treatment of patients with post-traumatic osteoarthritis in the large joints of lower extremities]. Fundamentalnye issledovaniya. 2011;6:182-7. Russian.

6. Чепелева М.В., Швед Н.С. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии // Гений Ортопедии. 2012. № 2. С. 107–111 / Chepeleva MV, Shved NS. Immunologicheskie osobennosti osteoartroza krupnyh sustavov razlichnoj ehtiologii [Immunological special features of large joint osteoarthritis of different etiology]. Genij Ortopedii. 2012;2:107-11. Russian.

7. Юренева С.В. Остеопротекторы и его лиганды в регуляции костной резорбции: экспериментальные и клинические аспекты применения при эстрогендефицитных состояниях // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. № 1. С. 107–110 / Yureneva SV. Osteoprotegerin i ego ligandy v regulyacii kostnoj rezorbicii ehksperimentalnye i klinicheskie aspekty primeneniya pri ehstrogendefitsitnyh sostoyaniyah [Osteoprotegerin and its ligands for regulating the osteal resorption: experimental and clinical application aspects under estrogen deficiency conditions]. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2004;1:107-10. Russian.

8. Shen J., Chen D.J. Recent progress in osteoarthritis research // Am. Acad. Orthop. Surg. 2014. Vol. 22, N 7. P. 467–468. DOI: 10.5435/JAAOS-22-07-467 / Shen J., Chen DJ. Recent progress in osteoarthritis research. Am. Acad. Orthop. Surg. 2014;22(7):467-8. DOI: 10.5435/JAAOS-22-07-467.

9. Thomas A.C., Hubbard-Turner T., Wikstrom E.A., Palmieri-Smith R.M. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis // Journal of athletic training. 2017. Vol. 52, N 6. P. 491–496. DOI: 10.4085/1062-6050-51.5.08 / Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. Journal of athletic training. 2017;52(6):491-6. DOI: 10.4085/1062-6050-51.5.08.

Библиографическая ссылка:

Гладкова Е.В. Хирургические подходы к формированию экспериментального посттравматического остеоартроза коленных суставов и его структурно-метаболические паттерны // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 35–40. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-35-40.

Bibliographic reference:

Gladkova EV. Khirurgicheskie podkhody k formirovaniyu eksperimental'nogo posttravmaticheskogo osteoartroza kolennykh sustavov i ego strukturno-metabolicheskie patterny [Surgical approaches to the formation of experimental post-traumatic knee osteoarthritis and its structural metabolic patterns]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:35-40. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-35-40. Russian.

УДК: 616-001.4:615.454.1(048.8)

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-41-44

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЗИ ЭБЕРМИН В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАН
(краткий обзор литературы)**

З.А. ВОРОНЦОВА, А.А. НОЗДРЕВАТЫХ, А.Е. ОБРАЗЦОВА

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России,
ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия, тел.: +7 (4732)53-02-93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Аннотация. Местное лечение ран до сих пор является проблемной областью. В настоящее время ведётся поиск эффективных лекарственных препаратов для ускорения регенерации и эстетического рубцевания. Заживление ран – это сложное, но хорошо регулируемое биологическое событие с участием специфических иммунных клеток системы крови и тканевых компонентов кожи (фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток), а также факторов роста (*TNF- α* , *TGF- β* , *PDGF*, *VEGF*, *FGF*) эффективных для стимулирования пролиферативных процессов при эпителизации. Экспериментально-клинические данные, представленные в обзоре, указывают на обоснованность применения факторов роста для лечения нарушений целостности кожи и также применения мягких лекарственных форм на гидрофильной основе, содержащих препараты серебра. Все эти необходимые монокомпоненты присутствуют в мази эбермин, которые способствуют не только ускорению репарации, но и улучшению её качества рубцовых образований определяющих эластичность и функциональность. Доказан положительный эффект эпидермального фактора роста при лечении ожогов, язв различной этиологии, плоскостных раневых дефектов, длительно незаживающих ран, а также благоприятное влияние на процессы регенерации грануляционной ткани в послеоперационной полости височной кости.

Ключевые слова: лечение ран, эпидермальный фактор роста, эбермин, регенерация.

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF HEBERMIN OINTMENT IN
LOCAL TREATMENT OF WOUNDS
(brief literature report)**

Z.A. VORONTSOVA, A.A. NOZDREVATYKH, A.E. OBRAZTSOVA

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studentskaya Str. 10, Voronezh, 394036, Russia,
phone: +7 (4732)53-02-93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Abstract. Local treatment of wounds is still a problem area. Currently, we are searching for effective medications to accelerate regeneration and aesthetic scarring. Wound healing is a complex but well-regulated biological event involving specific immune cells of the blood system and skin tissue components (fibroblasts, keratinocytes, endothelial cells), as well as growth factors (*TNF- α* , *TGF- β* , *PDGF*, *VEGF*, *FGF*) that are effective for stimulating proliferative processes during epithelization. Experimental and clinical data indicate the validity of the use of growth factors for the treatment of skin integrity disorders, as well as the use of soft hydrophilic dosage forms containing silver preparations. All these necessary monocomponents are present in ebermin ointment, which contribute not only to the acceleration of repair, but also to the improvement of its quality, scar formations that determine elasticity and functionality. The positive effect of epidermal growth factor in the treatment of burns, ulcers of various etiologies, planar wound defects, long-term non-healing wounds, as well as a favorable effect on the regeneration of granulation tissue in the postoperative cavity of the temporal bone.

Keywords: wound healing, epidermal growth factor hebermin, regeneration.

Современная техногенная среда ведёт к повышению травматизма в России. Ежегодно получают раны и ушибы свыше 12 млн. человек. Поиск эффективных методов лечения при возникновении травм и современные хирургические технологии повысили интерес к качеству репаративных процессов. Огромное количество препаратов для лечения ран, определяет выбор на основе поиска новых композиций, отвечающих всем современным требованиям в соответствии с фазами течения раневого процесса и эстетикой ранозаживления [1,8].

Заживление ран – это сложное, но хорошо регулируемое биологическое событие с участием специфических иммунных клеток системы крови и тканевых компонентов кожи, а также и факторов роста (*TNF- α* , *TGF- β* , *PDGF*, *VEGF*, *FGF*) эффективных для стимулирования клеточного деления во время эпите-

лизации [6,17]. Применение в практической медицине новых знаний о процессах регенерации позволяет надеяться на улучшение эффективности лечения пациентов с данной патологией.

Для местного лечения ран используют различные лекарственные вещества в составе гелей, мазей, паст, аэрозолей, плёночных и раневых покрытий, растворов, присыпок, которые препятствуют их микробному обсеменению и направлено влияют на очищение, регенерацию и рассасывание рубцовой ткани. Однако, в настоящее время, предпочтение отдается мягким лекарственным формам на гидрофильной основе [2].

Факторы роста представляют собой белки, которые за счёт межклеточной передачи сигналов стимулируют рост и дифференцировку клеток. Доказаны восемь групп факторов роста, проявляющих себя на разных этапах заживления раны [6,18]. *Рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста*

(РчЭФР) входит в состав мази эбермин (Эбер Биотек С.А., Куба; номер регистрации П N012569/01, от 01.10.2007). РчЭФР, выделенный с использованием рекомбинантной ДНК, не отличающийся от эндогенного *эпидермального фактора роста* (ЭФР), связывается с соответствующим рецептором на мембранах поверхности клеток эпидермиса и фибробластов, чтобы построить коллагеновую ткань и ускорить регенерацию грануляционных и эпителиальных тканей, ускоряющих процесс заживления раны [20]. За счет ЭФР через два дня после начала лечения раны эпителиальные клетки, расположенные по краям раны, активно пролиферируют и мигрируют, устанавливают связи с новой базальной мембраной и ускоряют репарацию [3]. Также, в клинике для лечения контаминированных ран часто используют препараты серебра (растворы солей, комплексные соединения, коллоидное серебро), сульфадиазин серебра. Сульфадиазин серебра диссоциирует в ране, высвобождая ионы серебра, обладающие широким спектром антибактериального действия и в том числе уменьшает запах, вызванный микроорганизмами в ране [12–14]. Таким образом, приведенные монокомпоненты, как ЭФР и сульфадиазин серебра, содержатся в мази эбермин. В 100 г мази эбермин содержится 1 мг РчЭФР и 1 г сульфадиазина серебра, выполняющего антисептическую функцию, и 100 частей гидрофильной основы, которая обеспечивает оптимальную терапевтическую дозу действующих веществ в ране [11].

Косметический эффект эбермина, обеспечивает эстетику рубца [3,9]. Проблема келоидных рубцов является чрезвычайно актуальной, так как число обратившихся в лечебные учреждения с рубцами неуклонно растет.

Прохождение клинических испытаний при лечении больных с длительно незаживающими ранами различной этиологии показало, что мазь не стимулировала развитие болевого синдрома. Смена повязки осуществлялась безболезненно, кроме ран со скудной экссудацией. Местно-раздражающих или сенсibiliзирующих свойств у мази не выявлено. Наблюдалось заживление у двух больных с синдромом длительного сдавления и у двух с трофическими язвами венозной этиологии. У 12 пациентов отмечено положительное влияние на течение раневого процесса. Сроки начала эпителизации сократились на 3–4 дня в сравнении с традиционным лечением, а скорость уменьшения площади раневого дефекта увеличилась на 2,5% [16].

Клиническая апробация эбермина в ожоговом отделении НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, в ходе лечения 20 пациентов с ожогами II–IIIa стадий, продемонстрировала раннее появление островков эпителизации с быстрым экстенсивным развитием каждого и резким сокращением сроков ранозаживления, выраженной антибактериальной активностью в отношении Гр(+) и Гр(–) флоры, что подтверждают результаты посевов отделяемого раны [5,13].

Эффективность местного применения мази для лечения ожогов II–III–a–b степени, в частности дистальных отделов конечности во влажной воздушной среде, превышает эффект от монокомпонентных кремов сульфадиазина серебра, антибактериальных мазей на водорастворимой основе [2,15]. В среднем, самостоятельное восстановление целостности кожного покрова у пострадавших с ожогами IIIa степени в алгоритме лечения которых имеется эбермин происходит на 14,2 сутки, в отличие от контрольной группы, где Эбермин не использовался для лечения, данный показатель составил 18,2 суток. Следует отметить, что в контрольной группе превалировала краевая эпителизация раневого дефекта [5].

При применении РчЭФР для лечения язвы диабетической стопы, в результате гистологического исследования в тканях выявлено большее количество фибробластов, множество кровеносных сосудов. При этом в контрольной группе, без лечения ЭФР, фибробласты проявляли нетипичную морфологию, содержали меньше органелл, а окружающие коллагеновые волокна были редкие. Ранозаживление после 12-ти дней лечения у 78% особей в экспериментальной группе, а в контрольной на 25 день наблюдения у 25% кроликов имелось закрытие раны [20]. При наличии длительно незаживающей раны происходит накопление в воспалительном инфильтрате клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышение уровня плазматических клеток, Т- и В-лимфоцитов, при этом нарушается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. В таких ранах снижена экспрессия дермальными фибробластами м-РНК проколлагенов I и III типов в результате изменения фенотипа. В результате такого изменения фибробластов уменьшается их пролиферативная активность, снижается синтез компонентов внутриклеточного матрикса [3]. Однако экспрессия мРНК ЭФР при получении экзогенного ЭФР выше, чем у лиц не получающих его. Таким образом, экзогенный ЭФР способствует экспрессии эндогенного [19]. В экспериментальной группе, с использованием повязок на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты с ЭФР для лечения плоскостной раны глубиной 0,6 мм, нанесенной дерматомом ДП-100, в ходе углубленной патоморфологической оценки результатов гистологического исследования биоптатов было констатировано отсутствие воспалительной и аллергической реакции и срок заживления ран у крыс на 36%, 24%, 25% и 29% достоверно ($p < 0,05$) меньше сроков, чем на фоне применения повязок с перекисью водорода, мази левомеколь, крема дермазин и мази эбермин [11].

У больных с венозными трофическими язвами после устранения воспалительной реакции использование мази эбермин давало полное ранозаживление у 20% пациентов, а у 60% – площадь дефекта сокращалась на 50%, только лишь у 20% было выявлено незначительное изменение раны, но отмечена положительная динамика в виде очищения язвенной поверхности от фибрина и некротических масс, образования яркой

грануляционной ткани, появления островков эпителизации. Морфологическая картина свидетельствовала об активном регенераторном процессе. При бактериологическом посеве у 30% больных происходила элиминация микробов, у 50% пациентов наблюдалось снижение степени напряжённости контаминации, в 20% случаях изменился качественный состав микрофлоры на условно-патогенную и сапрофитную [4,13].

Отмечено влияние эпидермального фактора роста на процессы регенерации грануляционной ткани в послеоперационной полости височной кости, полученной в ходе санирующей операции на среднем ухе по открытому типу у пациентов с диагнозом: хронический гнойный средний отит с холестеатомой, кариесом кости. В послеоперационном периоде пациенты были разделены на две группы: основная, где использовалась мазь эбермин и группа сравнения, где местное лечение не использовалось. По иммуногистохимической оценке пролиферативная активность созревающей грануляционной ткани с использованием ЭФР значительно превышала (8 баллов) этот показатель в контрольной группе (3 балла). Сравнение гистологических препаратов на 15-е сутки в основной и контрольной группах показало, что при использовании ЭФР коллагеновые волокна располагаются более упорядоченно, что препятствует образованию грубого рубца [9,10]. Положительное влияние на ранозаживление больных с поздними лучевыми язвами кожных покровов, отмечены при сочетании мази эбермин с иммуномодулятором гепон, с регрессией воспалительного процесса и ускорением регенерации кожи [7].

Заключение. Приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время ведутся разработки и исследования новых методов лечения ран и эффективных лекарственных средств на основе факторов роста. Доказан положительный эффект эпидермального фактора роста при лечении ожогов, язв различной этиологии, плоскостных раневых дефектов, длительно незаживающих ран, а также благоприятное влияние на процессы регенерации грануляционной ткани в послеоперационной полости височной кости.

Литература / References

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Хунафин С.Н. Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, №3. С. 25–29 / Alekseev AA, Bobrovnikov AE, Khunafin SN. Lechenie poverkhnostnykh i pogranichnykh ozhogovykh ran s primeneniem sovremennykh ranevykh povyazok [Treatment of superficial and borderline burn wounds with the use of modern wound dressings]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2013;8(3):25–9. Russian.
2. Безусов Н.И., Цунтигагомедова П.Н., Климкина Е.А. Изучение современной номенклатуры мазей для лечения ран и ожогов // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019. Т.1, №1. С. 43–44 / Bezusov NI, Tsuntimagomedova PN, Klimkina EA. Izuchenie sovremennoy nomenklatury mazey dlya lecheniya ran i ozhogov [Study of the modern nomenclature of ointments for the treatment of wounds and burns]. Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2019;1(1):43–4. Russian.
3. Глухов А.А., Аралова М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 6. С. 673–680 / Glukhov AA,

Aralova MV. Patofiziologiya dlitel'no nezahivayushchikh ran i sovremennyye metody stimulyatsii ranevogo protsessa [Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of wound stimulation]. Novosti khirurgii. 2015;23(6):673–80. Russian.

4. Круглова Л.С., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. Методы лечения // Госпитальная медицина: наука и практика. 2018. Т. 1, №2. С. 43–47 / Kruglova LS, Strelkovich TI. Troficheskie yazyvy venoznogo geneza. Metody lecheniya [Trophic ulcers of venous origin. Methods of treatment]. Gospital'naya meditsina: nauka i praktika. 2018;1(2):43–7. Russian.

5. Крылов К.М., Крылов П.К., Биктимиров Е.Е. Эбермин в практике лечения пострадавших с ожогами // Скорая медицинская помощь. 2006. Т. 7, №3. С. 118–119 / Krylov KM, Krylov PK, Biktimirov EE. Ebermin v praktike lecheniya posttravmicheskikh s ozhogami [Ebermin in the practice of the treatment of burn victims]. Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2006;7(3):118–9. Russian.

6. Маркова А.Н., Лизунов Т.Э., Хамидулин Т.Э. Использование фибробластов в комбустиологии // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 3, № 3. С. 86–88 / Markova AN, Lizunov TE, Khamidulin TE. Ispol'zovanie fibroblastov v kombustologii [The use of fibroblasts in combustiology]. Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2016;3(3):86–8. Russian.

7. Моделирование глубоких лучевых поражений кожи в эксперименте на крысах / Заргарова Н.И. [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59, № 3. С. 5–11 / Zargarova NI, et al. Modelirovanie glubokikh luchevykh porazhenii kozhi v eksperimente na krysakh [Modeling of deep radiation skin lesions in an experiment on rats]. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2014;59(3):5–11. Russian.

8. Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Актуальные проблемы отечественного фармацевтического рынка мазей репаративного действия // Медицинский альманах. 2018. №1. С. 118–121 / Molokhova EI, Tarasovich VN. Aktual'nye problemy otechestvennogo farmatsevticheskogo rynka mazey reparativnogo deystviya [Actual problems of the domestic pharmaceutical market of ointments of reparative action]. Meditsinskiy al'manakh. 2018;1(52):118–21. Russian.

9. Огнетов С.Ю., Кирьянов Н.А. Влияние эпидермального фактора роста на процессы регенерации грануляционной ткани в послеоперационной полости височной кости, полученной в ходе санирующей операции на среднем ухе по открытому типу // Здоровье и образование. 2017. Т. 19, № 8. С. 45–49 / Ognotov SYu, Kir'yanov NA. Vliyanie epidermal'nogo faktora rosta na protsessy regeneratsii granul'yatsionnoy tkani v posle-operatsionnoy polosti visochnoy kosti, poluchennoy v khode sani-ruyushchey operatsii na srednem ukhe po otkrytomu tipu [The effect of epidermal growth factor on the regeneration of granulation tissue in the postoperative cavity of the temporal bone obtained during open-type middle ear sanitizing surgery]. Zdorov'e i obrazovanie. 2017;19(8):45–9. Russian.

10. Огнетов С.Ю. Проблема ранозаживления в хирургии уха и способы её решения // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т.10, №2. С. 43–47 / Ognotov SYu. Problema ranozazhivleniya v khirurgii ukha i sposoby ee resheniya [The problem of wound healing in ear surgery and ways to solve it]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2017;10(2):43–7. Russian.

11. Османов К.Ф. Патофизиологическое обоснование выбора методов лечения донорских ран после аутодермопластики: дис. ...к.м.н. Санкт-Петербург, 2018. 150 с. / Osmanov KF. Patofiziologicheskoe obosnovanie vybora metodov lecheniya donorskikh ran posle autodermoplastiki [Pathophysiological justification of the choice of methods of treatment of donor wounds after autodermoplasty] [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2018. Russian.

12. Особенности микробного пейзажа "пограничной" ожоговой раны в разные фазы раневого процесса / Митрашов К.В. [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 59–61 / Mitryashov KV, et al. Osobennosti mikrobnogo peyzazha "pogranichnoy" ozhogovoy rany v raznye fazy ranevogo protsessa [Features of the microbial landscape of the "borderline" burn wound in different phases of the wound process]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2016;1:59–61. Russian.

13. Парахонский А.П., Цыганок С.С. Роль антибиотиков и серебросодержащих антимикробных средств в лечении больных с венозными трофическими язвами // Фундаментальные исследования. 2008. №7. С. 109–111 / Parakhonskiy AP, Tsyganok SS. Rol' antibiotikov i serebroso-derzhashchikh antimikrobnyykh sredstv v lechenii bol'nykh s venoznymi troficheskimi yazvami [The role of antibiotics and silver-containing antimicrobials in the treatment of patients with venous trophic ulcers]. Fundamental'nye issledovaniya. 2008;7:109–11. Russian.

14. Пискарева Т.Н., Секерина И.Ю. К вопросу о применении антимикробных серебросодержащих препаратов. В сб. Биотехнология и биомедицинская инженерия; 2016. С. 80–88 / Piskareva TN, Sekerina IYu. K voprosu o primeneniі antimik-robnykh serebrosoderzhashchikh preparatov. V sb. Biotekhnologiya i biomeditsinskaya inzheneriya [On the use of antimicrobial silver-containing drugs. In the sat. Biotechnology and Biomedical Engineer-ing]; 2016. Russian.

15. Повышение эффективности лечения гнойных ран с использованием аппаратно-программного комплекса и наночастиц серебра (экспериментальное исследование): дис. ... к.м.н. Краснодар, 2017 / Povyshenie effektivnosti lecheniya gnoynykh ran s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa i nanochastits serebra (eksperimental'noe issledovanie) [Improving the effectiveness of treatment of purulent wounds with the use of hardware and software complex and silver nanoparticles (experimental study)] [dissertation]. Krasnodar; 2017. Russian.

16. Протокол проведения клинических испытаний препарата «Эбермин» [Электронный ресурс] под ред.В.Н. Максимова. Краснодар, 2006. Режим доступа: <http://ya> Protocol for conducting clinical trials of the drug "Hebermin" [Electronic resource] under the editorship of VN. Maksimova. Krasnogorsk, 2006. Mode of access: <http://yandex.ru/click/jsredir?ndex.ru/click/jsredir?/>. Russian.

17. Федосов П.А. Доклинические исследования эффективности и безопасности ранозаживляющего геля содержащего хитозан, таурин и аллантиин: автореф. дис. ... к.ф.н. Воронеж, 2017. 22 с. / Fedosov PA. Doklinicheskie issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti ranozazhivlyayushchego gelya soderzhashchego khitozan, taurin i allantoin [Preclinical studies of the effectiveness and safety of wound healing gel containing chitosan, taurine and allantoin] [dissertation]. Voronezh; 2017. Russian.

18. Acceleration of wound healing with stem cell-derived growth factors / Tamari M. [et al.] // International Journal Oral Maxillofacial Implants. 2013. Vol. 28(6). P. 369–375 / Tamari M, et al. Acceleration of wound healing with stem cell-derived growth factors. International Journal Oral Maxillofacial Implants. 2013;28(6):369-75.

19. Wound healing: the role of growth factors / Grazul-Bilska A.T. [et al.] // Drugs Today (Barc), 2003. P. 787–800 / Grazul-Bilska AT, et al. Wound healing: the role of growth factors. Drugs Today (Barc); 2003.

20. Zhang J. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms // Exp Ther Med. 2019. Vol. 17, N. 3. P. 1643–1648 / Zhang J. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms. Exp Ther Med. 2019;17(3):1643-8.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Ноздреватых А.А., Образцова А.Е. Экспериментально-клиническое обоснование использования мази эбермин в местном лечении ран (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 41–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-41-44.

Bibliographic reference:

Vorontsova Z.A., Nozdrevatykh A.A., Obraztsova A.E. Eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya mazi ebermin v mestnom lechenii ran (kratkiy obzor literatury) [Experimental and clinical justification of the use of hebermin ointment in local treatment of wounds (brief literature report)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:41-44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-41-44. Russian.

УДК: 378:616-008.9

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49

ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

М.В. ЛУЩИК, А.В. МАКЕЕВА, В.И. БОЛОТСКИХ, З.А. ВОРОНЦОВА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Актуальность. Гиподинамия, стресс, наследственная предрасположенность, неправильное питание – факторы риска возникновения метаболического синдрома. Распространенность метаболического синдрома в общей популяции достаточно высока, она колеблется в пределах 14–24% и увеличивается с возрастом. Наличие метаболического синдрома или его составляющих значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Общеизвестно, что в патогенезе развития ряда заболеваний оксидативный стресс выступает в качестве одного из ключевых патогенетических факторов, приводящих к развитию структурных и функциональных нарушений в организме. Ранняя диагностика и профилактические меры помогут снизить риски развития метаболического синдрома. **Целью исследования** явилось изучение критериев, определяющих у студентов-медиков риск развития метаболического синдрома. **Материалы и методы исследования.** Объектом исследования были выбраны студенты третьего курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Среди них было проведено авторское анкетирование, которое позволило выявить 16 человек из 60, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, вредные привычки, избыточную массу тела, а также наследственную предрасположенность к нарушению обмена веществ. Эти студенты были разделены на две группы. В первую группу вошли шесть студентов, имеющие наследственную предрасположенность к развитию метаболического синдрома. Вторую группу составили 10 студентов без отягощенной наследственности. В данных группах проведена биоимпедансометрия. Наряду с этим была проведена оценка уровня оксидативного статуса по анализу ротовой жидкости испытуемых на содержание малонового диальдегида. **Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования показано, что студенты из групп риска имели избыточную массу тела или ожирение I степени. У 31% отобранных студентов диагностировано повышенное артериальное давление. По результатам интегративной оценки состава тела методом биоимпедансометрии показано более выраженное увеличение жировой ткани и тканевой жидкости у студентов из первой группы. Выявлено повышенное содержание малонового диальдегида у 25% обследуемых. **Заключение.** Результаты исследования показали прямую зависимость между гиподинамией, стрессом, вредными привычками, неправильным питанием и рисками развития метаболических изменений в организме. Повышение уровня вторичного продукта перекисидного окисления липидов явилось фактором, увеличивающим риск развития атеросклероза и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, малоновый диальдегид, биоимпедансометрия, гиподинамия.

RISKS ASSESSMENT OF THE METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

M.V. LUSHCHIK, A.V. MAKEEVA, V.I. BOLOTSKIKH, Z.A. VORONTSOVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya street, 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Introduction. Hypodynamia, stress, hereditary predisposition, poor nutrition are the risk factors of metabolic syndrome. The prevalence of metabolic syndrome in the population is high, ranging from 14–24% and increasing with age. The presence of a metabolic syndrome or its components significantly increases the risk of developing cardiovascular diseases. It is well known that in the pathogenesis of a number of diseases, oxidative stress acts as one of the key pathogenetic factors that lead to the development of structural and functional disorders in the body. Early diagnosis and preventive measures will reduce the risk of developing metabolic syndrome. **The research purpose** was to assess the risks of developing metabolic syndrome among students of the 3rd year of the medical faculty of medical university. **Materials and methods.** Students of the 3rd year of VSMU named after N. N. Burdenko were chosen as the object of research. Among them, an author's survey was conducted, which revealed 16 out of 60 people with a history of hypertension, bad habits, excess body weight, as well as a hereditary predisposition to metabolic diseases. The students were divided into two groups. The first group included 6 students who have a hereditary predisposition to the development of metabolic syndrome. The second group was made up of 10 students without burdened heredity. These groups held bioelectrical impedance analysis. In addition, the level of oxidative status in the oral fluid of the subjects was estimated by the content of malondialdehyde. **Research results and discussion.** The study shows that students in the risk groups are overweight or obese I degree. 31% of the selected students were diagnosed with high blood pressure. Based on the results of integrative assessment of body composition by bioimpedance analysis, a more pronounced increase in adipose tissue and intercellular fluid was shown in students in the first group. An increase in the content of malondialdehyde was found in 25% of the surveyed students. **Conclusion.** The study revealed a pattern between hypodynamia, stress, bad habits, poor nutrition and the risk of developing metabolic changes in the body. An increase in the level of the secondary product of lipid peroxidation is a factor that increases the risk of developing atherosclerosis and insulin resistance.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, malondialdehyde, bioelectrical impedance analysis, hypodynamia.

Актуальность. 21 век характеризуется тенденцией к возрастанию диагностируемых лиц с *метаболическим синдромом* (МС). Данный синдром характеризуется наличием у одного пациента тканевой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, первичной артериальной гипертензии, дислипидемии, а также абдоминального ожирения [4]. Следует отметить, что на фоне МС у лиц обоих полов риск развития инфаркта миокарда и инсульта в 3 раза выше по сравнению с пациентами без МС [1]. Распространенность МС напрямую связана с образом жизни и питанием. К настоящему времени доказано, что ожирение – важнейшая составляющая МС, независимый фактор риска для ряда социально значимых заболеваний – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, а также фактор риска преждевременной смерти [6]. К настоящему времени доказано, что генофонду принадлежит ключевая роль в развитии ожирения. Установлено, что люди с наследственной предрасположенностью наиболее чувствительны к таким факторам риска, как переедание и гиподинамия [5]. Вовлеченность оксидативного стресса в патогенез целого ряда патологий, сопровождающихся тяжелыми медико-социальными проблемами не вызывает сомнения. Окислительный стресс играет существенное значение в патогенетической картине атеросклеротических осложнений МС и процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Хроническая гиперлипидемия, наблюдаемая при МС способствует активации *пероксидного окисления липидов* (ПОЛ), что сопровождается усиленной модификаций липопротеинов, с образованием окисленных их форм, которые обладают высоким атерогенным потенциалом.

В этой связи представляется важным изучение рисков развития функциональных и метаболических расстройств, а также процессов ПОЛ среди молодежи, для предупреждения развития патологических явлений и своевременной диагностики нарушения обменных процессов в организме.

Цель исследования – оценить риски развития метаболического синдрома среди студентов третьего курса лечебного факультета медуниверситета.

Материалы и методы исследования. Было проведено авторское анкетирование среди студентов третьего курса лечебного факультета. В исследовании участвовали 60 студентов, средний возраст которых составил 20 ± 1 лет. Вопросы анкеты позволили выявить лиц с избыточной массой тела, артериальной гипертензией и другими причинами, лежащими в основе развития метаболического синдрома.

Обследование студентов из группы риска развития МС проводили путем измерения комплексного сопротивления биологических тканей при прохождении через тело слабого переменного электрического тока (биоимпедансометр) на аппаратно-программном комплексе «Медсканер Велнесс» с использованием трехкомпонентной модели по анализу жировой

массы, тощей (т.е. безжировой) массы и общего содержания жидкости в организме.

Определение содержания *малонового диальдегида* (МДА) у студентов из группы риска. Исследование проводили на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Объектом исследования была ротовая жидкость. Материал получали без стимуляции, сплевыванием в стерильные пробирки. Ротовую жидкость центрифугировали 15 минут при 6000 об/мин. Надосадочную часть использовали для анализа. Исследования проводили на биохимическом анализаторе *ClimaMC-15* (Испания). Результаты опытов сравнивали с контролем.

Все полученные данные были подвергнуты математико-статистическому анализу с использованием *t*-критерия Стьюдента с вычислением среднего значения, стандартного отклонения, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В патогенезе МС играют роль ряд этиологических факторов. На начальном этапе МС протекает латентно, являясь ранней стадией развития атеросклероза и *сахарного диабета 2 типа* (СД 2 типа). В связи с этим вопросы анкеты были поставлены таким образом, чтобы выявить максимальное количество факторов риска развития метаболических расстройств среди студентов.

В качестве диагностических критериев риска развития МС методом анкетирования изучали семейный анамнез, особенности образа жизни, пищевые и вредные привычки, уровень тревожности, антропометрические данные, уровень АД. Также в анкете были вопросы относительно осведомленности по своим лабораторным данным (содержание глюкозы, ЛПНП, инсулина в крови).

По результатам анкетирования у 16 студентов (26,6%) были выявлены критерии, соответствующие диагностическим признакам МС.

Отобранные студенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли шесть студентов (37,5%), в наследственности которых имеются сердечно-сосудистые заболевания. У троих студентов в семейном анамнезе встречался СД 2 типа и ожирение. Близкий родственник одного из студентов был с диагнозом МС. Установлено, что студенты данной группы ведут малоподвижный образ жизни, не занимаются спортом, не следят за своим питанием. Данные анкетирования показали, что студенты злоупотребляли фастфудом и периодически употребляли алкогольные напитки. Во 2-ю группу вошли 10 студентов (62,5%) без отягощенной наследственности, у которых помимо весового компонента метаболического синдрома, отмечалось неправильное питание, а также неустанный рост эмоционально-стрессовых нагрузок.

У 16 студентов с рисками развития метаболических нарушений было измерено АД. Установлено, что оно было повышено у пяти человек (у двоих из первой группы и троих из второй группы) было повышено АД (сАД > 140 мм рт.ст.; дАД > 90). Вероятно, наличие частых стрессовых ситуаций способствует активации

СНС, приводящей к спазму сосудов и повышению уровня АД. У отобранных путем предварительного анкетирования 16 студентов был рассчитан *индекс массы тела* (ИМТ), позволяющий оценить степень соответствия массы человека и его роста и тем самым косвенно судить о том, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. На ИМТ прямое воздействие оказывает тип фигуры и толщины костной ткани. Показано, что у студентов из первой группы ИМТ составил в среднем 32 (при норме от 18 до 25), что позволило поставить им ожирение первой степени. Вероятно, гиподинамия и неправильное питание способствовали повышению данного показателя. ИМТ у испытуемых из второй группы – около 27. Незначительное увеличение данного параметра свидетельствует о том, что существует высокая вероятность развития ожирения в будущем. Чтобы провести дифференциальную оценку между ожирением и увеличением массы тела за счет отеков или мускулатуры, нередко приходилось проводить развернутое лабораторное и инструментальное обследование пациентов, однако существует наиболее простой и безболезненный способ биоимпедансометрии, в основе которого лежит измерение комплексного сопротивления биологических тканей человека при прохождении через тело слабого переменного электрического тока. В связи с этим на следующем этапе исследования рисков развития МС проведена биоимпедансометрия на аппаратно-программном комплексе «Медсканер Велнесс». Данный прибор позволил выявить нарушение обмена веществ, причины лишнего веса, а также патологии на ранних стадиях, до развития функциональных нарушений и органических изменений. Исследование является неинвазивным, проводится быстро и дает преимущества в экспресс диагностике ряда нарушений организма. Известно, что разные ткани организма имеют различное сопротивление. Биоимпедансный анализатор измерил это сопротивление, пропуская через организм переменный электрический ток очень слабого напряжения, и таким образом определил количество жидкости, жировой и мышечной массы.

Установлено, что у испытуемых из первой группы доля жировой массы в среднем на 11 кг превышает норму, а показатели внеклеточной жидкости и мышечной массы были на четыре кг выше нормы. Однако, содержание висцерального жира составило 7%, что соответствовало норме (1-9%).

При анализе рисков развития заболеваний было выявлено, что у этих студентов на первом месте имеется риск развития заболеваний со стороны репродуктивной и пищеварительной систем, на втором месте – со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, и на третьем месте – со стороны центральной нервной и иммунной систем (рис. 1).

Показано, что у студентов второй группы жировая масса и внеклеточная жидкость в среднем увеличены на два кг, а скелетно-мышечная масса – на три кг. Уменьшение у них жировой массы по сравнению с испытуемыми из первой группы, вероятно связано с

тем, что они регулярно занимаются спортом и ведут активный образ жизни. При анализе рисков развития заболеваний было выявлено, что студенты второй группы склонны к заболеваниям лимфатической и репродуктивной систем (рис. 2).

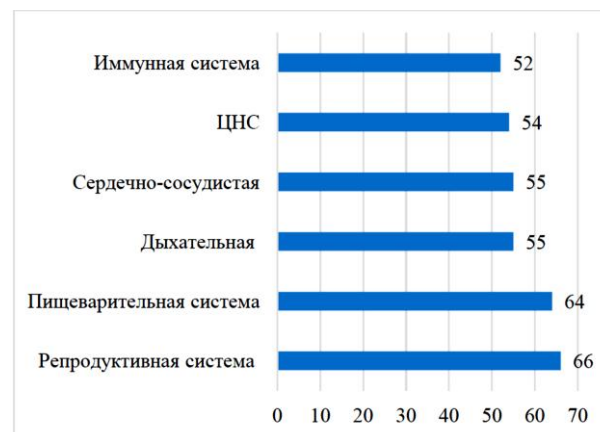


Рис. 1. Анализ рисков развития заболеваний у обследуемых первой группы, в %



Рис. 2. Анализ рисков развития заболеваний у обследуемых второй группы, в %

На основании полученных параметров и проведя изучение изменений гидратации тканей, а также уровня липидного и водно-солевого обмена можно сделать вывод, что неправильное питание студентов, а именно: злоупотребление фастфудом; использование в качестве перекусов снеков, богатых солями натрия, привело к повышению уровня внеклеточной жидкости в организме. За счет избытка солей натрия осмолярность межклеточной жидкости увеличивалась, приводя к изменению осмотического градиента между клеткой и внеклеточным пространством. Поэтому жидкость по закону осмоса поступает в сторону большего осмотического давления, т.е. во внеклеточное пространство. Следует отметить, что избыточная продукция альдостерона в коре надпочечников может также провоцировать возникновение отеков. Альдостерон стимулирует реабсорбцию ионов натрия в канальцах почек и секрецию АДГ. Повышается осмолярность плазмы крови и чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к тоническим влияниям. Избыток внеклеточной жидкости

также может свидетельствовать о сбое в работе сердечно-сосудистой системы и почек.

Наряду с этим, при помощи «Медсканера Велнесс» были определены фазовый угол и клеточная масса.

Фазовый угол – количественный показатель состояния и работоспособности мышечной ткани человека и уровня обмена веществ. Чем выше показатель в интервале допустимых значений, тем лучше работают скелетные мышцы. У обеих групп обследованных студентов показатель фазового угла находится ближе к верхней части интервала допустимых значений и составляет в среднем 8,7 град (коридор нормы: 6,8-9,2 град).

Известно, что клеточная масса гетерогенна и является представителем всех тканевых кластеров организма. Возраст, рост, генетические особенности оказывают влияние на содержание клеточной массы. Таким образом, в процессе снижения массы тела очень важно, чтобы происходило расщепление именно липидного компонента. Выявлено, что данный показатель у всех обследованных студентов находится в пределах нормы (коридор нормы: 43,9-67,1 кг).

Доказано, что неправильное питание приводило к развитию ожирения, тем самым повышая риск развития МС. При прогрессировании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот, в результате происходит усиление процессов перекисного окисления липидов [2]. Воздействие токсических форм кислорода на ненасыщенные жирные кислоты (фосфолипидов, триглицеридов, эфиров холестерина) ведет к разрушению этих кислот и появлению токсичных альдегидов, таких как МДА. Как известно продукты ПОЛ, в частности МДА могут быстро диффундировать внутрь клетки, вступая в реакции с разнообразными биомолекулами [3]. В связи с этим была проведена оценка интенсивности свободнорадикального окисления путем определения в слюне у 16-ти отобранных студентов содержания МДА.

Установлено, что у четырех студентов из группы риска содержание МДА – основного маркера развития оксидативного стресса, оказалось повышенным по сравнению с контрольными значениями. У троих студентов уровень МДА был увеличен почти в два раза относительно нормы.

При нарушении структуры клеточных мембран изменяется концентрация ионов по обе их стороны с повреждением функциональных, сигнальных и транспортных систем. Это приводит к развитию инсулинорезистентности – основного патогенетического звена развития МС. Инсулинорезистентность нарушает синтез оксида азота, который в свою очередь снижает повреждающее влияние ПОЛ на сосудистую стенку, поэтому нарастает дисфункция эндотелия и прогрессирует атеросклеротическое повреждение сосудов. Кроме этого компенсаторная гиперинсулинемия активирует СНС. При этом активируется образование свободных радикалов, активируется липолиз и как следствие повышается концентрация

свободных жирных кислот в крови. При МС усиливается ПОЛ. Источником свободных радикалов в крови больных с МС могут быть фагоцитирующие лейкоциты: показано усиление «дыхательного взрыва» в условиях гиперлипидемии. Интенсификация ПОЛ, наблюдаемая у пациентов с МС может привести также к развитию преждевременного старения [7].

Заключение. Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что у студентов первой группы вероятность развития метаболического синдрома намного выше, чем у второй. Это связано с тем, что развитию метаболического синдрома способствовали: неправильное питание, малоподвижный образ жизни, наличие стрессовых ситуаций и отягощенность наследственностью сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неправильное питание, злоупотребление богатой солями натрия пищей привело к повышению уровня внеклеточной жидкости и развитию отеков у студентов. Наблюдаемое повышение уровня МДА у 25% студентов из группы риска может способствовать развитию инсулинорезистентности и увеличивает риск развития атеросклероза. Одной из мер профилактики развития МС является умеренная физическая нагрузка, сбалансированная калорийность пищевого рациона и энергозатрат. Исходя из этого, ранняя диагностика, мониторинг состояния здоровья молодежи и выявление нарушений в различных органах на ранних стадиях, до возникновения явных признаков заболевания позволит значительно снизить степень развития метаболического расстройства в организме, которое может послужить предпосылкой возникновения метаболического синдрома.

Литература / References

1. Абдельлатиф А.М., Шувалова Ю.А., Сливкина А.А., Каминный А.И. Влияние метаболического синдрома на отдаленный прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 1. С. 68–74 / Abdel'latif AM, Shuvalova YuA, Slivkina AA, Kaminnyy AI. Vliyaniye metabolicheskogo sindroma na otdalennyy prognost patsientov s ostrym infarktom miokarda i pod'emom segmenta ST [Effect of metabolic syndrome on the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction and ST-segment elevation]. Ateroskleroz i dislipidemii. 2016;1:68-74. Russian.
2. Звенигородская Л.А., Нилова Т.Н., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Гастроэнтерология. 2016. № 15(328). С. 19–24 / Zvenigorodskaya LA, Nilova TN, Petrakov AV. Perekisnoye okisleniye lipidov i aktivnost' lipoprotein-assotsirovannoy fos-folipazy A2 v syvorotke krovi u bol'nykh nealkogol'noy zhiro-bolezn'nyu pecheni [Lipid peroxidation and activity of lipoprotein-associated phospholipase A2 in blood serum in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. Gastroenterologiya. 2016;15(328):19-24. Russian.
3. Лушчик М.В., Болотских В.И., Гребенникова И.В., Цветикова Л.Н. Оценка показателей оксидативного статуса в ротовой жидкости при различных заболеваниях // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16, № 1. С. 61 / Lushchik MV, Bolotskikh VI, Grebennikova IV, Tsvetikova LN. Otsenka pokazateley oksidativnogo statusa v rotovoy zhidkosti pri razlichnykh zabolevaniyakh [Evaluation of indicators of the oxidative status in the oral fluid in various diseases]. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2017;16(1):61. Russian.
4. Соснова Е.А. Метаболический синдром // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. № 3(4). С. 172–180 / Sosnova EA. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Arkhiv

akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva. 2016;3(4):172–80. Russian.

5. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте // Педиатр. 2013. Т. IV, №2. С. 3–10 / Tyrtova LV, Parshina NV, Skobeleva KV. Geneticheskie i epigeneticheskie aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, prevention opportunities in children]. Pediatr. 2013;IV(2):3–10. Russian.

6. Хашимов Ш.Х., Хайбуллина З.Р., Махмудов У.М., Косникова И.В., Садыков Н.С., Кабулов Т.М., Абдуллаева С.Д., Ким В.Х. Воспаление при морбидном ожирении – эффективность хирургического лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 11–3. С. 468–472 / Khashimov ShKh,

Khaybullina ZR, Makhmudov UM, Kosnikova IV, Sadykov NS, Kabulov TM, Abdullaeva SD, Kim VKh. Vospalenie pri morbidnom ozhireniy – effektivnost' khirurgicheskogo lecheniya [Inflammation in morbid obesity – the effectiveness of surgical treatment]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'-nykh issledovaniy. 2016;11-3:468–72. Russian.

7. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Донская М.Г. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 1. С. 181 / Chernysheva EN, Panova TN, Donskaya MG. Protsessy peroksidnogo okisleniya lipidov i prezhdevremennoe starenie pri metaboli-cheskom sindrome [The processes of lipid peroxidation and premature aging in metabolic syndrome]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2013;1;81. Russian.

Библиографическая ссылка:

Лушчик М.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Воронцова В.И. Оценка рисков развития метаболического синдрома среди студентов медицинского ВУЗа // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 45–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49.

Bibliographic reference:

Lushchik MV, Makeeva AV, Bolotskikh VI, Vorontsova ZA. Otsenka riskov razvitiya metabolicheskogo sindroma sredi studentov meditsinskogo VUZa [Risks assessment of the metabolic syndrome development among medical university students]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:45–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49. Russian.

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *SOD1*, *GPX4* И *GSR* В ГИППОКАМПе У КРЫС В МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Г.В. КАРАНТЫШ*, М.П. ФОМЕНКО*, А.М. МЕНДЖЕРИЦКИЙ**, Г.Ш. ГАФИЯТУЛЛИНА***, Г.А. РЫЖАК****

*Южный федеральный университет», ул. Б. Садовая, д. 105/42, г. Ростов-на-Дону, 344006, Россия

**Донской государственный технический университет», пл. Гагарина, д. 1, г. Ростов-на-Дону, 344038, Россия

***Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

****Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии,
пр. Динамо, д. 3, г. Санкт-Петербург, 197110, Россия

Аннотация. Цель исследования – анализ влияния пептидных регуляторов, кортексина и пинеалона, в разных дозировках на свободнорадикальные процессы и уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4* и *GSR* в гиппокампе у крыс в модели сахарного диабета 1 типа. **Материалы и методы исследования.** В модели стрептозотоцинового диабета изучали показатели хемилюминесценции, активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также относительный уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4* и *GSR* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты и их обсуждение.** Внутривентрикулярное введение кортексина и пинеалона животным, которым моделировали стрептозотоциновый диабет, приводит к снижению уровня гликозилированного гемоглобина в крови. При этом в гиппокампе повышается уровень прооксидантов (по показателям хемилюминесценции) и снижается активность антиоксидантных ферментов. На фоне введения пептидных регуляторов в модели сахарного диабета происходит повышение антиоксидантной ёмкости в гиппокампе у животных, которым вводили кортексин и пинеалон, а также возрастание экспрессии гена *SOD1* у крыс, которым вводили кортексин в дозировке 200 нг/кг; а также экспрессии гена *GSR* при введении пинеалона в дозировке 200 нг/кг и кортексина в дозировке 100 нг/кг относительно контрольных значений. Корреляционная связь между активностью ферментов и экспрессией генов ферментов обнаружена в гиппокампе крыс не во всех экспериментальных моделях.

Ключевые слова: модель сахарного диабета 1 типа, кортексин и пинеалон, свободнорадикальные процессы и экспрессия генов в гиппокампе крыс.

INFLUENCE OF PEPTIDE BIOREGULATORS ON FREE RADICAL PROCESSES AND EXPRESSION LEVELS OF *SOD1*, *GPX4*, *GSR* GENES IN RATS' HIPPOCAMPI WITHIN THE MODEL OF DIABETES MELLITUS

G.V. KARANTYSH*, M.P. FOMENKO*, A.M. MENZHERITSKY**, G.Sh. GAFIYATULLINA***, G.A. RYZHAK****

*Southern Federal University, 105/42, Sadovaya Str., Rostov-on-Don, 344006, Russia

**Don State Technical University, 1, Gagarina Sq., Rostov-on-Don, 344038, Russia

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

****St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo Ave., St. Petersburg, 197110, Russia

Abstract. The research purpose was to analyze the effect of peptide regulators (cortexin and pinealone) on free radical processes and expression levels of the *SOD1*, *GPX4* and *GSR* genes in rats' hippocampi within the type 1 diabetes mellitus model. **Methods.** Within the model of streptozotocin diabetes, chemiluminescence, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activities, in addition to the relative expression levels of *SOD1*, *GPX4* and *GSR* genes (with the use of real-time polymerase chain reaction method) were being examined. **Results.** Intraperitoneal administration of cortexin and pinealone to the animals with the modeled streptozotocin diabetes contributes to a decrease in the level of glycated hemoglobin in the blood. Meanwhile, the level of prooxidants in the hippocampus increases (according to the chemiluminescence activity test results), and the antioxidant enzymes' activity decreases. Against the background of peptide regulators' introduction within the model of diabetes mellitus, cortexin and pinealone treatment leads to an increase in antioxidant capacity in animals' hippocampi. In addition, the tests revealed an increase in the *SOD1* expression among rats treated with cortexin at a dosage of 200 ng/kg, as well as in the *GSR* expression with the introduction of pinealone at a dosage of 200 ng/kg and cortexin at a dosage of 100 ng/kg. Importantly enough, not all experimental models demonstrated a correlation between enzyme activity and enzyme gene expression in rat hippocampus.

Keywords: model of type 1 diabetes mellitus, cortexin, pinealone, free radical processes, gene expression, rat hippocampus.

Введение. Сахарный диабет (СД) входит в перечень социально значимых заболеваний (Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715, с изменениями 31.01.2020 г.). Это обусловлено ростом заболеваемости СД за последние 40 лет в 4 раза, а также высокой частотой инвалидизации и смертности в популяции больных с СД. При этом примерно половина пациентов, у которых было выявлено заболевание, не подозревали о наличии у них СД, что позволяет считать

реальное количество больных вдвое превышающее среднестатистический показатель [4]. Несмотря на многолетние исследования механизмов формирования и способов лечения патологии, проблема не получила окончательного решения. Развитие СД характеризуется нарушением тканевого обмена и интенсификацией свободнорадикального окисления в клетках [7]. Хроническая гипергликемия при СД способствует раз-

витию ангиопатий, что приводит к нарастанию ишемии и усугублению окислительного стресса [3,8]. В настоящее время доказана роль пептидных биорегуляторов в поддержании способности системы антиоксидантной защиты при развитии окислительного стресса в организме, выявлено их иммуномодулирующее действие, а также способность влиять на взаимодействие между геномом и элементами нейро-иммунно-эндокринной регуляции [9]; на нейромедиаторный баланс и обучение [6]. Тем не менее, остаётся ряд вопросов о действии пептидных препаратов на метаболические процессы в мозге, в том числе, при диабете, для моделирования которого используют токсические аналоги глюкозы – стрептозотоцин или аллоксан, являющиеся диабетогенными агентами с разным механизмом действия, инициирующими развитие СД [10]. В данном исследовании использовали индуцируемый стрептозотоцином СД 1 типа. Диабетогенный эффект стрептозотоцина связывают не только с его алкилирующим ДНК действием, но и с его способностью выступать в качестве донора внутриклеточного оксида азота (NO), усиливающего токсическое действие препарата [12].

Целью исследования явилось изучение влияния препаратов пептидной природы (кортексина и пинеалона) на свободнорадикальные процессы и экспрессию генов антиоксидантных ферментов (*SOD1*, *GPX4* и *GSR*) в гиппокампе крыс в модели стрептозотоцинового СД.

Материалы и методы исследования. Эксперименты на животных выполнены с соблюдением принципов Европейской Конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986 г.). Эксперименты проведены на беспородных белых крысах-самцах весом 200–250 г, разделённых на шесть групп. Первая из них была контрольной ($n=8$). У животных второй группы ($n=8$) моделировали стрептозотоциновый диабет (Д); крысам третьей ($n=16$) вводили кортексин в возрастающих дозировках 100 нг/кг, 200 нг/кг веса (далее, K_{100} , K_{200}); крысам четвертой группы ($n=24$) вводили пинеалон в возрастающих дозировках 50 нг/кг, 100 нг/кг, 200 нг/кг веса (далее, P_{50} , P_{100} , P_{200}). У крыс пятой группы ($n=16$) моделировали Д и вводили кортексин в дозировках 100, 200 нг/кг веса (далее, $D+K_{100}$, $D+K_{200}$); крысам шестой группы ($n=24$) моделировали Д и вводили пинеалон в дозировках 50, 100, 200 нг/кг веса (далее, $D+P_{50}$, $D+P_{100}$, $D+P_{200}$). Все препараты вводили внутривентриально ежедневно в течение 5 суток.

Экспериментальный диабет 1 типа вызывали путем однократного введения крысам раствора стрептозотоцина (*Sigma*) в 0,4 мл цитратного буфера в дозе 50 мг/кг массы тела после 18-часового голодания [14]. На 21 сутки после введения стрептозотоцина проводили декапитацию и в крови определяли уровень гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*, %) с использованием анализатора *DS5 Glycomat* (Великобритания), на льду выделяли гиппокамп, где изучали показатели

свободнорадикальных процессов (СРП) и уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4* и *GSR*.

При исследовании прооксидантного статуса оценку показателей H_2O_2 -индуцированной люминол-зависимой хемилюминисценции (светосуммы – *Sm*; высоты быстрой вспышки – *H*) в ткани гиппокампа – осуществляли в течение 10 с на анализаторе *AutoLuman Plus LB 953* фирмы *Berhold Technologies* (Германия). Исследовали активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) [1]. Относительный уровень транскриптов изучаемых генов исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) после обратной транскрипции [13], в качестве референтного гена использовали *HPRT1*. Последовательности праймеров приведены в табл. 1. Расчет относительной экспрессии проводили, оценивая величины *Ct* (*Threshold cycle*), получаемые при ПЦР-РВ. Далее сравнивали уровни экспрессии генов в опытных и контрольных образцах с использованием метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Таблица 1

Последовательности праймеров

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	t° плавления
<i>SOD1</i>	Gcg-gat-gaa-gag-agg-cat-gtt	Acg-gcc-aat-gat-gga-atg-ct	60
<i>GPX4</i>	Tga-gcc-gct-tat-tga-agg-ca	Cac-acg-caa-ccc-ctg-tac-tt	60
<i>GSR</i>	Gcc-ttc-acc-cgg-atg-tat-ca	Gcc-aac-cac-ctt-ctc-ctc-ttt	60
<i>HPRT1</i>	Tcc-tcc-tca-gac-cgc-ttt-tc	Atc-act-aat-cac-gac-gct-ggg	60

Статистическую обработку результатов проводили с использованием метода ANOVA и программы *Statistica 10.0*, проверку на нормальность распределения признаков – с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и Ливиня. Данные представлены в виде средних значений и стандартных ошибок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень гликозилированного гемоглобина достоверно повысился в 2,7 раза в модели Д, в остальных экспериментальных группах он соответствовал контрольным значениям. Значения *HbA1c* были выше также в крови крыс, которым на фоне Д вводили кортексин в разных дозировках (рис. 1).

Снижение уровня *HbA1c* в крови животных, которым с первых дней моделирования Д вводили пептидные препараты, вероятно, происходило за счет их влияния на СРП. Если в модели Д наблюдали повышение показателей хемилюминисценции: светосуммы – на 19% ($p < 0,05$) и высоты быстрой вспышки – на 26% ($p < 0,05$), то при введении пинеалона и, особенно, кортексина в модели Д в гиппокампе наблюдали снижение интенсивности СРП. В моделях $D+P_{50}$ и $D+P_{200}$ установлено возрастание *H* в гиппокампе относительно контроля, соответственно, на 38% ($p < 0,05$) и

22% ($p<0,05$). Также в группе животных в модели Д+П₂₀₀ показано повышение Sm на 23% ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Относительно 2-й группы животных (Д) в гиппокампе крыс в моделях Д+К₂₀₀ и Д+П₁₀₀ выявлено снижение H , соответственно, на 19% ($p<0,05$) и 30% ($p<0,05$). У животных при введении кортексина в дозе 200 нг/кг показано снижение Sm на 27% ($p<0,05$) относительно крыс в модели Д (табл. 2), что указывает на интенсификацию СРП в гиппокампе в модели Д. Введение кортексина или пинеалона в модели Д способствует снижению накопления продуктов перекисления в гиппокампе. Необходимо также указать на дозозависимый эффект кортексина и пинеалона. Например, при введении пептидных препаратов в дозировке 100 нг/кг показатели хемилюминисценции соответствовали контролю в модели Д, в модели Д+П₂₀₀ значения Sm и H оказались выше, а в модели Д+К₂₀₀ – ниже контроля.

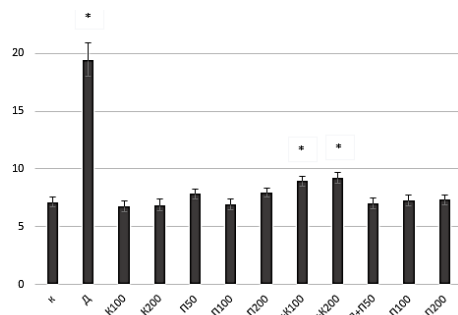


Рис. 1. Уровень $HbA1c$ (%) в крови животных в разных экспериментальных моделях.

Примечание: Д – стрептозотоциновый диабет; К₁₀₀ и К₂₀₀ – кортексин в дозировках, соответственно, 100 и 200 нг/кг веса; П₅₀, П₁₀₀ и П₂₀₀ – пинеалон в дозировках 50, 100 и 200 нг/кг веса. * – различия достоверны относительно значений контрольной группы при $p<0,05$

Высота быстрой вспышки (H), светосумма (Sm), активность супероксиддисмутады (СОД, ΔE_{560} /мг белка), глутатионпероксидазы (ГПО, мкмоль/мин/мг белка) и глутатионредуктазы (ГР, мкмоль/мин/мг белка) в модели диабета (Д) и введении пептидных биорегуляторов в гиппокампе

Группы/показатели	H	Sm	СОД	ГПО	ГР
контроль	0,72±0,03	895,68±42,56	52,38±2,72	24,76±1,18	20,45±1,13
Д	0,91±0,05*	1065,57±49,34*	41,74±2,21*	18,35±0,96*	11,62±0,07*
П ₅₀	0,92±0,05	948,64±49,84	63,59±3,12#	27,88±1,35#	25,83±1,21*#
П ₁₀₀	0,83±0,04	906,25±38,41	68,11±3,49*#	29,52±1,47#	24,33±1,26#
П ₂₀₀	0,94±0,05	959,63±47,29	65,62±3,29*	26,35±1,26#	24,79±1,30#
К ₁₀₀	0,59±0,03#	658,24±31,56#	67,15±3,42*#	28,67±1,65#	24,58±1,38#
К ₂₀₀	0,57±0,04#	622,07±34,28#	69,78±3,36*#	29,31±1,93#	25,22±1,32*#
Д+П ₅₀	0,99±0,05*	968,94±48,08	56,28±2,87#	21,48±1,16	17,37±0,08#
Д+П ₁₀₀	0,64±0,03#	911,37±44,86	59,45±2,93#	26,07±1,44#	19,53±0,09#
Д+П ₂₀₀	0,88±0,04*	1105,69±51,28*	51,23±2,62#	19,58±0,99*	21,89±1,13#
Д+К ₁₀₀	0,77±0,04	921,43±41,47	58,04±2,96#	27,62±1,40#	23,81±1,01#
Д+К ₂₀₀	0,74±0,03#	768,64±32,33#	61,21±3,21#	29,51±1,53#	22,95±1,24#

Примечание: * – достоверные отличия показателей относительно контроля группы; # – достоверные отличия показателей в группах «Д+пептидный препарат» относительно значений в группе Д, при $p<0,05$

При изучении активности антиоксидантных ферментов в гиппокампе крыс было установлено, что в модели Д происходило снижение активности СОД на 25% ($p<0,05$), ГПО на 26% ($p<0,05$) и ГР на 43% ($p<0,05$) относительно контрольной группы. Введение пептидных биорегуляторов способствовало увеличению антиоксидантной ёмкости в гиппокампе. Так, при введении кортексина в дозировках 100 нг/кг и 200 нг/кг наблюдали повышение активности СОД, соответственно, на 28% ($p<0,05$) и 33% ($p<0,05$), а при введении пинеалона в этих же дозировках, – увеличение, соответственно, на 30% ($p<0,05$) и 25% ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Активность ГР в гиппокампе также возрастала у животных в моделях К₂₀₀ (на 23%; $p<0,05$) и П₅₀ (на 24%; $p<0,05$) относительно контрольной группы.

Введение пептидных препаратов в разных дозировках в условиях моделирования Д способствовало возрастанию активности СОД, ГПО и ГР до контрольных значений. Только у животных, которым вводили пинеалон в дозировке 200 нг/кг и моделировали Д, активность ГПО оставалась ниже, чем в контрольной группе на 21% ($p<0,05$).

Анализ результатов влияния введения пептидных препаратов на экспрессию генов антиоксидантных ферментов в условиях развития Д выявил, что уровень экспрессии гена $SOD1$ в гиппокампе увеличивался у крыс, которым вводили кортексин в дозировке 200 нг/кг ($p<0,01$), при этом показано снижение уровня экспрессии данного гена в моделях Д ($p<0,01$), Д+П₅₀ ($p<0,05$) и Д+П₂₀₀ ($p<0,05$).

При сопоставлении результатов исследования активности СОД и уровня экспрессии гена $SOD1$ в гиппокампе была установлена положительная корреляция между показателями. В разных моделях коэффициент корреляции составил: $r(Д)=0,89$; $r(К_{100})=0,93$ и $r(К_{200})=0,91$. Уровень экспрессии гена $GPX4$ был ниже контрольных значений в моделях Д ($p<0,01$) и Д+П₂₀₀ ($p<0,05$); в этих же группах наблюдали и снижение активности ГПО в гиппокампе животных относительно контроля (рис. 2, табл. 2). Между показателями экспрессии гена $GPX4$ и активностью ГПО в гиппокампе крыс была установлена высокая положительная корреляционная связь: $r(Д)=0,94$ и $r(Д+П_{200})=0,87$. Увеличение уровня экспрессии гена GSR относительно контроля было показано в гиппокампе у крыс в моделях П₂₀₀ ($p<0,05$) и К₁₀₀ ($p<0,05$), а снижение его экспрессии установлено в модели Д ($p<0,05$). Положительная корреляционная зависимость между изменением активности ГР и уровнем экспрессии гена GSR установлена в экспериментальных моделях К₁₀₀ ($r=0,86$) и Д ($r=0,89$).

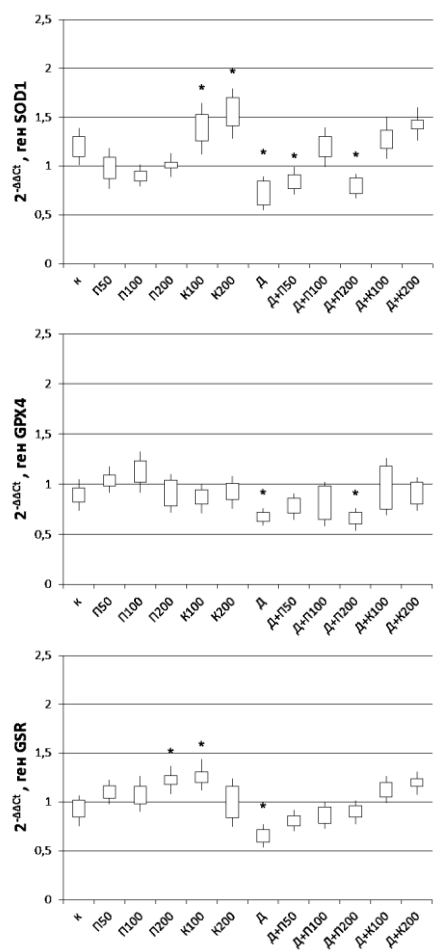


Рис. 2. Относительная экспрессия генов *SOD1*, *GPX4* и *GSR* в гиппокампе у крыс контрольной группы (К) и у животных в условиях введения пинеалона и кортексина при моделированном стрептозотоциновом диабете (Д).

Примечание: * – различия достоверны относительно значений контрольной группы при $p < 0,05$

Полученные результаты указывают на отсутствие высоких корреляционных связей между изменением активности всех исследованных в работе антиоксидантных ферментов и экспрессией их генов в разных экспериментальных моделях. Установлены дозозависимые влияния пептидных препаратов при моделировании СД, что можно рассматривать как обоснование для дальнейших исследований возможного применения кортексина и пинеалона у больных с СД 1 типа.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение пептидных биорегуляторов в экспериментальной модели СД 1 типа, инициированного воздействием диабетогенных агентов, способствует снижению уровня гликозилированного гемоглобина в крови животных. Предположительным механизмом, лежащим в основе действия кортексина и пинеалона на уровень *HbA1c*, является их влияние на свободнорадикальные процессы. Предположительно пептидные препараты нивелируют токсическое действие стрептозотоцина, поскольку вначале их вводили одновременно со стрептозотоцином, после чего их

вводили ещё в течение 4 последующих суток, что может быть и результатом их ингибирования алкилирующего действия стрептозотоцина на ДНК, а также способности выступать в качестве донора внутриклеточного NO [12]. Преимущественное воздействие кортексина и пинеалона связывают с их центральными эффектами [2]: биорегуляторы, проникая через гематоэнцефалический барьер, способны оказывать нейротропное и ангиопротекторное действие, в том числе благодаря их влиянию на свободнорадикальные процессы [5]. Полученные результаты дополняют существующие представления о влиянии пептидных препаратов на свободнорадикальные процессы в мозге, но одновременно демонстрируют дозозависимые эффекты этих препаратов в модели стрептозотоцинового диабета. Кроме того, пинеалон как короткий пептид (*Glu-Asp-Arg*), помимо влияния на СРП, способен к сайт-специфическому взаимодействию с ДНК, и, следовательно, к контролю синтеза белка в нейронах [11]. При изучении уровня экспрессии генов антиоксидантных ферментов в гиппокампе крыс в экспериментальной модели диабета установлено, что не только пинеалон, но и кортексин в дозировке 200 нг/кг влияет на уровень экспрессии генов *SOD1* и *GSR*.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение активности антиоксидантных ферментов и уровня экспрессии их генов не всегда коррелируют; изучение данного явления требует дальнейших исследований. В целом совокупность представленных в литературе данных о механизмах действия пептидных препаратов свидетельствует об их многообразных влияниях на все уровни организации, – от молекулярного до поведенческого. Изучение фармакодинамики пептидных препаратов дает возможность как для анализа их плеiotропных влияний, так и возможности их включения в клинические протоколы терапии сахарного диабета.

Литература / References

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. СПб., 2005. 208 с. / Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybinina NN. Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii [Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system: methodological recommendations]. SPb; 2005. Russian.
2. Беляева Г.С., Давыдова О.К., Ерофеев А.И. Исследование актопротекторных свойств трипептида пинеалона // Биотехносфера. 2015. № 3. С. 25–31 / Belyaeva GS, Davydova OK, Erofeev AI. Issledovanie aktoprotek-tornykh svoystv tripeptida pinealona [Investigation of the acto-protective properties of pineal tripeptide]. Biotechnosfera. 2015;3:25-31. Russian.
3. Бондарь И.А., Краснопевцева И.П. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа // J. of Siberian Medical Sciences. 2015. № 3. С. 45–50 / Bondar' IA, Krasnopevtseva IP. Osobennosti techeniya ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya pri sakharanom diabete 2 tipa [Features of the course of acute cerebrovascular accident in type 2 diabetes mellitus]. J. of Siberian Medical Sciences. 2015;3:45-50. Russian.
4. Водолагин М.В., Эккерт Н.В. Сахарный диабет, как социально значимое заболевание. Материалы XIX международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке», 2017. Т. 19(12). Специальный выпуск. М., С. 82–83 / Vodolagin MV, Ekkert NV. Sakharomy di-

abet, kak sotsial'no znachimoe zabolevanie. Materialy XIX mezhdunarodnogo kongressa «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke», 2017. Т. 19(12). Spetsial'nyy vypusk [Diabetes mellitus as a socially significant disease. Materials of the XIX International Congress "Health and Education in the XXI Century", 2017. Vol. 19 (12). Special Issue]. Moscow. Russian.

5. Гомазков О.А. Кортиксин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Ж. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, №8. С. 99–104 / Gomazkov OA. Korteksin: molekulyarnye mekhanizmy i misheni neyroprotektivnoy aktivnosti [Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity]. Zh. nevrolog. i psikiatr. im. S.S. Korsakova. 2015;115(8):99–104. Russian.

6. Менджерицкий А.М., Карантыш Г.В., Рыжак Г.А., Абрамчук В.А. Влияние пептидных геропротекторов на навигационное научение и систему каспазы-3 в структурах мозга крыс разного возраста // Успехи геронтолог. 2013. Т.26, № 2. С. 252–258 / Mendzheritskiy AM, Karantyshev GV, Ryzhak GA, Abramchuk VA. Vliyanie peptidnykh geroprotektorov na navigatsionnoe nauchenie i sistemu kaspazy-3 v strukturakh mozga krys raznogo vozrasta [The effect of peptide geroprotectors on navigation learning and the caspase-3 system in the brain structures of rats of different ages]. Uspekhi gerontol. 2013;26(2):252–8. Russian.

7. Савченко А.А., Титова Н.М., Субботина Т.Н. Роль свободно-радикальных процессов в патогенезе сахарного диабета I типа: монография. Красноярск: Сиб. федер. ун-т, 2012. 269 с. / Savchenko AA, Titova NM, Subbotina TN. Rol' svobodnoradikal'nykh protsessov v patogeneze sakharnogo diabeta I tipa: monografiya [The role of free radical processes in the pathogenesis of type I diabetes mellitus: monograph]. Krasnoyarsk: Sib. feder. un-t; 2012. Russian.

8. Фоменко М.П., Карантыш Г.В., Менджерицкий А.М., Гафиятуллина Г.Ш., Прокофьев В.Н., Рыжак Г.А. Применение пинеалона и кортексина для коррекции окислительного стресса в крови больных сахарным диабетом в модельной системе // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 36–42. DOI: 10.24412/1609-2163-2018-16016 / Fomenko MP, Karantyshev GV, Mendzheritskiy AM, Gafiyatullina GSh, Prokof'ev VN, Ryzhak GA. Primenenie pinealona i korteksina dlya korrektsii oksiditel'nogo stressa v krovi bol'nykh sakharnym diabetom v model'noy sisteme [Application the pinealona and the cortexin for correction of oxidative stress in the blood of patients with diabetes in the model system]. Vestnik novykh meditsinskikh

tehnologiy. 2018;2:36–42. DOI: 10.24412/1609-2163-2018-16016. Russian.

9. Хавинсон В.Х., Умнов Р.С., Линькова Н.С., Арутюнян А.В. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции функций мозга. М.: Наука, 2018. 222 с. / Khavinson VKh, Umnov RS, Lin'kova NS, Arutyunyan AV. Molekulyar-no-kletochnye mekhanizmy peptidnoy regulatsii funktsiy mozga [Molecular and cellular mechanisms of peptide regulation of brain functions]. Moscow: Nauka; 2018. Russian.

10. Bloch K.O., Zemel R., Bloch O.V. Streptozotocin and alloxan-based selection improves toxin resistance of insulin-producing RINm cells // Int. J. Exp. Diabetes Res. 2000. Vol. 1. P. 211–219 / Bloch KO, Zemel R, Bloch OV. Streptozotocin and alloxan-based selection improves toxin resistance of insulin-producing RINm cells. Int. J. Exp. Diabetes Res. 2000;1:211–9.

11. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribooligonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76, № 11. P. 1210–1219 / Fedoreyeva LI, Kireev II, Khavinson VKh. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribooligonucleotides and DNA. Biochemistry. 2011;76(11):1210–9.

12. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia. 2008. Vol. 51, N2. P. 216–226 / Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008;51(2):216–26.

13. Mendzheritskiy A.M., Zhukova M.V., Safronova L.D. The activity of antioxidant enzymes and the expression of their genes in the rat brain after injecting of vindeburnol in the multiple sclerosis model // Евразийский союз ученых (ЕСУ). Ежемесячный научный ж. 2020. № 3(72), Ч.3. С. 8–11 / Mendzheritskiy AM, Zhukova MV, Safronova LD. The activity of antioxidant enzymes and the expression of their genes in the rat brain after injecting of vindeburnol in the multiple sclerosis model. Evraziyskiy soyuz uchenykh (ESU). Ezhemesyachnyy nauchnyy zh. 2020;3(72-3):8–11.

14. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas // Physiol. Res. 2001. Vol. 50. P. 536–546 / Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. Physiol. Res. 2001;50:536–46.

Библиографическая ссылка:

Карантыш Г.В., Фоменко М.П., Менджерицкий А.М., Гафиятуллина Г.Ш., Рыжак Г.А. Влияние пептидных биорегуляторов на свободнорадикальные процессы и уровень экспрессии генов SOD1, GPX4 и GSR в гиппокампе у крыс в модели сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 50–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54.

Bibliographic reference:

Karantyshev GV, Fomenko MP, Menzheritskiy AM, Gafiyatullina GSh, Ryzhak GA. Vliyanie peptidnykh bioregulyatorov na svobodnoradikal'nye protsessy i uroven' ekspressii genov SOD1, GPX4 i GSR v gippo-kampe u krys v modeli sakharnogo diabeta [Influence of peptide bioregulators on free radical processes and expression levels of SOD1, GPX4, GSR genes in rats' hippocampi within the model of diabetes mellitus]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:50–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 519.254

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-55-59

ПОСТРОЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ АНАЛИЗА БИОМЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ

М.Л. НИКОНОВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Льва Толстого ул., д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия, e-mail: nikonorovaml@1spbgtmu.ru

Аннотация. В статье рассмотрены методы интеллектуального анализа биомедицинских данных. **Целью исследования** является улучшение прогнозирования заболеваний методами интеллектуального анализа на основе исследования морфо-функционального состава слюны, посредством построения оптимальных моделей классификации и кластеризации в прикладной среде *Rapid Miner Studio*. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены результаты морфо-функционального состава слюны 86 пациентов. Все пациенты, выбранные репрезентативно, разделены на 4 группы, в соответствии с диагнозом пациента. Изучался белковый состав слюны пациентов, анализировались маркеры воспалительного процесса, индексы соматического состояния здоровья: индекс гигиены и индекс гингивита. В прикладной среде *Rapid Miner* построены модели принятия решений. Модель классификации алгоритмом *k*-ближайших соседей (*k*-NN) позволяет предсказать группу заболеваний. Модель формирования критериев исключения (*Weight by relief*, *Select by Weights*), относится к методам снижения размерности и определяет наименее полезные атрибуты для прогностической модели. Предложенная модель кластеризации разбивает выборку данных по целому набору атрибутов, что позволяет выделить и описать однородные кластеры. Приведено сравнение результатов кластерного анализа операторами *k*-Means, *k*-Medoids и *X-means*. **Результаты и их обсуждение.** Точность прогноза заболевания пациентов 4 группы равна 73% (38 пациентов), что в соответствии с интервалом точности является высокой. Пациенты 4 группы отличаются от всех остальных повышенным значением индекса гингивита. Среднее значение индекса гингивита пациентов 1,2 и 3 групп равно 1.453, а 4 группы – 2.588, поэтому можно говорить о критерии исключения – индекса гингивита. Полученное $p=1,6 \times 10^{-7}$ на уровне значимости $\alpha=0,01$ дает уверенность в правильности критерия исключения. С помощью вычисленного результирующего веса каждого атрибута находим, что индекс гигиены способен объяснить от 100%, а lactoferrin от 52% вариативности другого атрибута. Установлено, что кластеры созданные с помощью оператора *X-means* сходны с кластерами, полученными с помощью операторов *k*-Means и *k*-Medoids. Вне зависимости от применяемого метода кластеризации всегда выявляется пациент с повышенным врожденным иммунитетом. Высоко значимое $p=0.00359$, статистически значимая разность средних значений и средний стандартизированный размер эффекта на уровне доверия 99% дает уверенность в том, что анализ выборки уменьшенного объема и атрибутов происходил без потери качества прогноза. **Выводы.** Метод ближайших соседей позволяет определить критерий исключения. Метод снижения размерности дает представление о структуре исследуемых данных. Результаты кластерного анализа разрешают сделать вывод о том, что среди пациентов встречаются группы, для которых можно построить диагностическую модель, обладающую хорошей прогностической точностью. Это говорит о том, что предложенные модели позволяют сформировать решение, обобщить собранные данные и разработать соответствующие рекомендации для их использования в области геномного прогнозирования.

Ключевые слова: машинное обучение, методы классификации, метод кластеризации, *Rapid Miner*, анализ слюны.

BUILDING OPTIMAL MODELS FOR ANALYSIS OF BIOMEDICAL DATA

M.L. NIKONOROVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L. Tolstoy Str. 6-8, Saint Petersburg, 197022, Russia, e-mail: nikonorovaml@1spbgtmu.ru

Abstract. The article discusses the methods of Data Mining for biomedical data. **Research purpose** is to improve the prognosis of diseases by means of intellectual analysis based on the study of the morpho-functional composition of saliva, by constructing optimal classification and clustering models in the Rapid Miner Studio applied environment. **Materials and methods.** The study included the results of the morpho-functional composition of saliva in 86 patients. All patients were randomly selected and divided into 4 groups according to their diagnoses. The protein composition of the patients' saliva was studied, markers of the inflammatory process, indices of somatic health status: hygiene index and gingivitis index were analyzed. Decision making models are built in Rapid Miner software. The *k*-nearest neighbors (*k*-NN) classification model predicts a group of diseases. The model for creating exclusion criteria (*Weight by relief*, *Select by Weights*) refers to methods of dimensionality reduction and determines the least useful attributes for the predictive model. The proposed clustering model divides the data sample according to the whole set of attributes, which makes it possible to identify

and describe homogeneous clusters. The comparison of the results of cluster analysis by the operators k-Means, k-Medoids and X-means is given. **Results.** The prediction accuracy of disease in patients group 4 is 73% (38 patients), which according to the accuracy interval, is high. The patients of group 4 differ from the other by their high value of the PMA index. The average value of the PMA index for patients in groups 1, 2 and 3 is 1.453, and for group 4 - 2.588, so we can talk about the exclusion criterion - PMA. Calculated $p = 1.6 \cdot 10^{-7}$ at a significance level of $\alpha=0.01$ gives confidence in the correctness of the exclusion criterion. Using the calculated resulting weight of each attribute, we find that the IG is able to explain from 100%, and lactoferrin from 52% of the variability of another attribute. It was found that the clusters created using the X-means operator, are similar to the clusters obtained using the k-Means and k-Medoids operators. Regardless of the clustering method used, a patient with increased innate immunity is always identified. A highly significant $p = 0.00359$, a statistically significant difference in mean values, and an average standardized effect size at the 99% confidence level provides confidence that the analysis of the sample of reduced size and attributes was performed without loss of prediction quality. **Conclusions.** A nearest neighbors method allows to define an exclusion criterion. A dimensionality reduction method gives an idea of the structure of the studied data. The results of cluster analysis allow to conclude that there are groups among patients for whom a diagnostic model with good predictive accuracy can be built. The built models make it possible to form a solution, summarize the collected data and develop appropriate recommendations for their use in the field of genomic prediction.

Keywords: machine learning, classification method, cluster analysis, Rapid Miner, saliva analysis.

Актуальность. В современной сети Интернет при поиске методов диагностики общих заболеваний путем экспресс диагностики слюны найдено в поисковой системе *Bing* только по России 321000 ссылок, в *Google* – 178000 результатов, а в поисковой системе *Yandex* нашлось 6 млн. ссылок по источникам информации (август 2020 г.). Результатами поиска по *NCBI* (*National Center for Biotechnological Information, NCBI*) за последние 5 лет найдено 582 ссылки на печатные издания, а за текущий год – 100 статей. Исследователи из Йельской школы общественного здравоохранения обнаружили, что точность анализа слюны сопоставима с точностью тестирования *диагностикт полимеразной цепной реакции* (ПЦР-диагностики) мазка с задней стенки носоглотки, который является Золотым стандартом диагностики на SARS-CoV-2 и это имеет важное значение для борьбы с продолжающейся пандемией COVID-19. FDA (*Food and Drug Administration*) дало разрешение на использование диагностического набора для анализа слюны на SARS-CoV-2 в условиях чрезвычайной ситуации [7].

Слюна играет не только важнейшую роль в диагностике различных заболеваний на ранних стадиях, но и поддерживает физиологическое равновесие различных процессов в эмали зубов, предупреждающее их развитие. Известные способы диагностики ряда заболеваний по исследованию ротовой жидкости: патент РФ 2140080, МПК G01N 33/487, патент РФ 2270610, МПК A61B 10/00, G01N 33/483, патент 2407018. По ряду параметров ротовой жидкости возможно прогнозирование течения заболеваний, в частности, патент РФ 2286572, МПК G01N 33/52; патент РФ 2229130, МПК G01N 33/48, патент 2396913. Следует отметить, что перечисленные способы не применимы для диагностики и профилактики заболеваний полости рта [5].

Целью исследования является улучшение прогнозирования заболеваний методами интеллектуального анализа на основе исследования морфо-функционального состава слюны, посредством построения оптимальных моделей классификации и кластеризации в прикладной среде *Rapid Miner Studio (RM)*, версия 9.7.

Материалы и методы исследования. Рассмотрим в качестве исходных данных результаты исследования морфо-функционального состава слюны 86 пациентов различных возрастных категорий. Среди всех пациентов, выбранных репрезентативно, выделяются 4 группы: 1 группа – без патологических изменений состояния здоровья (19 пациентов), 2 группа – имеют патологию печени, цирроз (7 пациентов), 3 группа – заболевания желудочно-кишечного тракта (9 пациентов), 4 группа – у пациентов диагностирована алкогольная зависимость (53 пациента). При обследовании изучался белковый состав слюны пациентов, проводился анализ маркеров воспалительного процесса, устанавливались индексы соматического состояния здоровья: *индекс гигиены* (ИГ) и *индекс гингивита – папиллярно-маргинально-альвеолярным (PMA)*.

Интеллектуальный анализ данных – *Data Mining (DM)* позволяет проводить глубокое исследование и обнаруживать в данных ранее неизвестные, практически полезные и достаточно интерпретируемые связи [1]. Примеры применения *DM* в медицине приведены в книге [1]. Одной из прикладных программ, ориентированной на решение задач и построение модели принятия решений, распространяемой бесплатно, является *RM*. *RM* включает операторы различных методов машинного обучения, например, загрузки данных, моделирования, оценки, предварительной обработки и визуализации данных.

Методы машинного обучения используют автоматическое обучение объектов, то есть на основе одного набора данных алгоритм может научиться объединять несколько объектов входных данных в более абстрактный набор объектов, из которых в дальнейшем проводится этап обучения. Такой многоуровневый подход к изучению закономерностей во входных данных дает возможность делать довольно сложные прогнозы при обучении на больших наборах данных. В геномных условиях большой объем индивидуумов и высокая сложность геномной архитектуры затрудняют ценную аналитику и понимание, а технологии *DM* широко известны своей гибкостью и способностью выявлять сложные закономерности. Благодаря этим преимуществам стали появляться примеры машинного

обучения в области геномики. Например, решение задачи предсказания предрасположенности к болезням, когда для предсказания используется геномная информация. Понимание корреляции генетических признаков и вариаций в геномах может иметь много преимуществ, таких как продвижение процессов принятия решений, диспансеризации, следовательно, повышение качества жизни и здоровья населения. С генетическим анализом медицина получает возможность стать точной, подходящей каждому конкретному пациенту.

Анализ исходных данных проводился автором в 2018 и 2019 годах. Результаты анализа были опубликованы в сборниках трудов конференций «Кластерный анализ стоматологических данных» [3] и «Исследование биомедицинских данных в программах *Rapid Miner* и *R*» [4].

В данной статье автор предлагает модель классификации для предсказания групп заболеваний пациентов с помощью алгоритма *k-ближайших соседей* (*k-NN*) [10] и модель, позволяющую сформировать критерии исключения и выбрать наименее полезные атрибуты прогностической модели с помощью операторов *Weight by relief* и *Select by Weights*.

Модель классификации прогноза заболеваний включает операторы: *Retrieve*, *Multiple*, *Cross Validation*, состоящего из подпроцессов обучения (операторы *Normalize* методом *Z-transformation*, *k-NN*, *Group Models*) и тестирования (операторы *Apply Model* и *Performance*). *Group Models* группирует нормализованные данные и данные выхода *k-NN*, в единую комбинированную модель, точность предсказания групп в этом случае увеличивается на 6%. Оператор *Performance* автоматически определяет тип учебной задачи и вычисляет наиболее распространенные критерии для этого типа, оценивает производительность модели. Таким образом, точность предсказания пациентов 1 группы равна 37%, 2 группы – 29%, 3 группы – 50% и 4 группы равна 73%, что в соответствии с интервалом точности является высокой. В 4 группу объединились 38 ближайших соседа, что отражено на вкладке *ExampleSet* (*Cross Validation*) окна *Results*. Преобразования данных (*Normalize*) лучше проводить после перекрестной проверки, иначе это может привести к утечке информации о тестовых данных. Например, для нормализации без валидации эффект в среднем составляет от 3,9% до 8%.

В соответствии с ранее проведенными исследованиями [3,4] все 38 пациентов попадают в класс, где значение индекса *PMA* отличается от всех остальных, поэтому можно говорить о критерии исключения – *PMA* и предполагаемом заболевании пациентов – стоматологическом воспалении. Следовательно, можно разделить выборку на две: 1-ая выборка включает 48 пациентов и 2-ая выборка – 38 пациентов с повышенным индексом *PMA*. Среднее значение индекса *PMA* всей выборки равно 1.453, 1-ой выборки – 0.554 и 2-ой выборки равно 2.588. Проверим правильность гипотезы

H_0 об отсутствии различий между выборками. Для проверки гипотезы используем прикладную программу *ESCI* (*Exploratory Software for Confidence Intervals*) – моделирование воспроизводимости *p*-значений и доверительных интервалов [8]. Выбираем уровень значимости α проверки гипотезы H_0 (α – вероятность ошибочно отвергнуть гипотезу H_0), например, $\alpha=0.01$. Полученное $p=1,6 \times 10^{-7}$, в соответствии с интерпретацией *p*-значений по шкале *Michelin*, является высоко значимым. Следовательно, на $(1-\alpha)100\% = 99\%$ можно быть уверенным в том, что гипотеза H_0 неверна и различие между выборками действительно имеет место.

Оператор *Weight by Relief* анализирует релевантность атрибутов по рельефу, который основан на информационной ценности и результирующем весе. Информационная ценность – это ранжирование атрибутов в прогнозирующей модели. Результирующий вес (табл. 1) характеризует предсказательную способность независимых атрибутов по отношению к зависимому атрибуту, нормализуется в интервале от 0 до 1, так как параметр *normalize weights* имеет значение *true*.

Таблица 1

Результирующие веса атрибутов

Attrib	WJ4	lgM	WJ-8	Slg	WJ-6	GM-CSF	WJ-2	WJ-10	TNF- α	lgG	IFN- γ	PMA	lactoferrin	ИГ
weight	0	0.004	0.064	0.116	0.119	0.127	0.158	0.164	0.187	0.189	0.191	0.192	0.516	1

Независимый атрибут – атрибут, значения которого используются для воспроизведения с некоторой точностью значений зависимого атрибута. Зависимый атрибут – атрибут, значения которого мы собираемся воспроизводить, используя значения одной (одномерная регрессия) или нескольких (множественная регрессия) независимых атрибутов. Веса, вычисленные оператором *Weight by Relief* поступают на входной порт *weights* оператора *Select by Weights*, который отбирает входные атрибуты, веса которых удовлетворяют некоторому заданному критерию, *weight* = 0.5. Таким образом, выбираются 2 атрибута: *lactoferrin* (ген лактоферрина регулирует врожденную иммунную реакцию) и ИГ, которые будут наименее полезны для прогностической модели. *Lactoferrin* способен объяснить от 52% вариативности другого атрибута. На основании полученных результатов получаем для дальнейшего анализа выборку размером 48 пациентов без атрибутов *lactoferrin* и ИГ.

В многомерной статистике кластерный анализ анализирует данные на основе расстояний. В качестве показателей расстояния используются Евклидово расстояние, расстояние Чебышева, Хемминга и Минковского. Следует отметить, что кластерный анализ определяет «наиболее возможно значимое решение» и позволяет разбивать выборку данных не по одному атрибуту, а по целому набору атрибутов. Разные методы кластеризации могут генерировать разные кластеры в одном наборе данных. Вместе с тем кластерный ана-

Таблица 2

Отличия кластеров

	Данная статья		РИ-2018 [3]	РИ-2019 [4]
индекс кластеризации	0.917	0.938	0.953	0.953
оператор	<i>X-means</i> , $k=4$	<i>X-means</i> , $k=3$	<i>k-Medoids</i>	<i>k-Means</i>
кластер_0	<i>IFN-γ</i> (39)↓		ИЛ-10, <i>IFN-γ</i> ↓(5)	РМА, <i>IFN-γ</i> ↓ (36)
кластер_1	ИЛ-6, <i>IgG</i> (1)	ИЛ-6, <i>IgG</i> , (1)	ИЛ-6, <i>IgG</i> (1)	ИЛ-6, <i>IgG</i> (1)
кластер_2	ИЛ-8, <i>GM-CSF</i> (1)	ИЛ-8, <i>GM-CSF</i> (43)	<i>GM-CSF</i> , ИЛ-4 (29)	ИЛ-8, <i>GM-CSF</i> (46)
кластер_3	ИЛ-4, ИЛ-10, <i>TNF-α</i> (7)	ИЛ-10, <i>IFN-γ</i> ↑, ИЛ-4 (4)	ИЛ-6, <i>TNF-α</i> (51)	ИЛ-10, <i>TNF-α</i> (3)

лиз это метод обучения без учителя, поэтому не существует правильных или неправильных результатов. Решение задачи кластеризации является неоднозначным, так как не невозможно однозначно определить наилучший критерий качества кластеризации.

Модель кластеризации включает операторы: *Retrieve*, *Normalize* (метод *Z-transformation*), *X-means* и *Cluster Count Performance*. Оператор *X-means* самостоятельно определяет необходимое число центроидов на основе эвристики – алгоритма, который позволяет успешно находить неизвестные данные [9]. Так, он эффективно ищет пространство местоположений кластеров и количество кластеров, уравнивает компромисс между точностью и сложностью модели. Оператор *Cluster Count Performance* создает вектор производительности, включающий «число кластеров» и «индекс числа кластеров». Критерий «индекс числа кластеров» рассчитывается по формуле $1 - (k/n)$, где k – число кластеров, n – количество объектов в выборке. Показатель может быть использован для оптимизации покрытия результата кластера по отношению к количеству кластеров.

Опишем полученные кластеры. Оптимальное количество кластеров для выборки равно 3. Кластер_0 включает 43 пациента (89.58%), кластер_1 включает 1 пациента 4 группы (2.08%) и кластер_2 включает 4 пациента (8.33%), по 2 из 3 и 4 групп. Отличия каждого кластера от других отражаются на графике (*plot*) зависимости атрибутов от их межкластерного расстояния. Кластер_0 отличается от всех остальных низким иммунитетом полости рта. Кластер_1 отличается от всех остальных наличием стоматологического воспалительного процесса и повышенным врожденным иммунитетом. Кластер_2 отличается от всех остальных повышенным содержанием гамма-интерферона. Индекс кластеризации равен 0,938.

В своих работах [3,4] автор рассматривал построение 4 кластеров для всей выборки. Изменим значение k в операторе *X-means*, установим $k=4$. В этом случае индекс кластеризации равен 0.917, разбиение объектов по кластерам распределилось следующим образом: кластер_0 включает 39 пациентов (81.25%), кластер_1 включает 1 пациента 4 группы (2.08%), кластер_2 включает 1 пациента 3 группы (2.08%) и кластер_3 содержит 7 пациентов (14.58%). Получены следующие отличия каждого кластера от других: в кластер_0 попали пациенты с низким иммунитетом полости рта и практически отсутствующим воспалительным процессом; кластер_1 характеризуется протекающим стоматологическим воспалительным процессом и повышенным врожденным иммунитетом; кластер_2 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями, язвенным колитом; для кластера_3 характерно повышенное значение иммунного ответа и высокое присутствие фактора некроза опухоли (генная онтология) [6]. Индекс кластеризации равен 0.917. Сведем все полученные результаты в табл. 2.

В строках 2-5 таблицы занесены данные результатов кластеризации и индексы кластеризации, кластеризация проводилась с помощью различных операторов. Однако, вне зависимости от применяемого метода кластеризации всегда выявляется пациент с повышенным врожденным иммунитетом (кластер_1). Выявляются пациенты с хроническими и острыми воспалительными состояниями (кластер_2), а также с повышенным значением иммунного ответа (кластер_3). В отдельную группу можно выделить пациентов с практически отсутствующим воспалительным процессом (кластер_0). Сведения о словесном значении показателей слюны описаны в статье Малышева М.Е., Лобейко В.В. и Иорданишвили А.К. «Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез» вестника «Человек и его здоровье» [2].

Проверим правильность гипотезы H_0 об отсутствии различий между исходной выборкой (86 пациентов) и выборкой, созданной после применения метода классификации (48 пациентов) и исключении пациентов с явными признаками стоматологического воспаления. Для проверки гипотезы используем прикладную программу *ESCI* [8]. Выбираем уровень значимости $\alpha=0.01$ проверки гипотезы H_0 . Полученное $p=0.00359$, в соответствии с интерпретацией p -значений по шкале *Michelin*, является высоко значимым. Следовательно, на $(1-\alpha)100\% = 99\%$ можно быть уверенным в том, что гипотеза H_0 неверна и различие между выборками действительно имеет место. Разность средних значений ($ES=-1.3911-0.8989_{-0.1066}$) на уровне доверия 99% не включает в себя неинформативное значение 0, следовательно, можно готовить о статистической значимости полученных результатов. Программа *ESCI* вычисляет значение по Коуэну d_c , что позволяет интерпретировать стандартизированный размер эффекта по вербальным шкалам [8]. Полученное значение $d_c=-0.5342$ соответствует средней градации эффекта. Таким образом, мы отвергаем нулевую гипотезу согласия, то есть исходная выборка пациентов и выборка, созданная с учетом критерия

исключения и исключения наиболее коррелированных атрибутов (*lactoferrin*, ИГ) различны со средней градацией эффекта на уровне доверия 99%.

Результаты и их обсуждение. Для достижения поставленной цели были поставлены и решены следующие задачи: построена модель классификации объектов выборки с использованием алгоритма *k-NN* для предсказания групп заболеваний пациентов, которая позволила определить критерий исключения и выделить этих пациентов (44%) в отдельную группу; проверена правильность гипотезы H_0 об отсутствии различий между выборками на уровне значимости $\alpha=0.01$, гипотеза H_0 не подтвердилась; построена и проанализирована прогностическая модель, которая установила наименее полезные атрибуты выборки, так с помощью атрибута *lactoferrin* можно объяснить от 52% вариативности другого атрибута; создана новая выборка (56% пациентов) без 2х наименее полезных атрибутов, общее количество пациентов, попавших в эту выборку равно 48; модель кластеризации построена для 3 и для 4 кластеров, проанализированы полученные результаты; проверена гипотезы согласия, что исходная выборка пациентов и выборка, созданная с учетом критерия исключения и исключения наиболее коррелированных атрибутов (*lactoferrin*, ИГ) не подтверждена, получено различие со средней градацией эффекта на уровне значимости $\alpha=0.01$. Следовательно, обобщение результатов статистического анализа и данных, полученных методами классификации и кластеризации, уменьшает размерность выборки и ее атрибутов без потери качественных результатов прогноза.

Выводы. Сравнивая различные варианты результатов кластеризации можно отметить точность, масштабируемость, наглядность и визуализацию, интерпретируемость и дружелюбный интерфейс программы *RM*. Полученные результаты технологий *DM* позволяют сформировать решение, обобщить собранные данные и разработать соответствующие рекомендации для использования предложенных моделей в области геномного прогнозирования: для кластеризации генов; для кластеризации последовательностей, т.е. для группировки гомологичных последовательностей в семейство генов; для автоматического определения генотипов и вывода популяционных структур.

Литература / References

1. Дюк В., Эммануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб.: Питер, 2003. 528 с. /

Dyuk V, Emmanuel V. Informatsionnye tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh [Information technologies in biomedical research]. SPb.: Piter; 2003. Russian.

2. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различным заболеванием слюнных желез // Человек и его здоровье. 2015. № 1. С. 40–47 / Malyshev ME, Lobeyko VV, Iordanishvili AK. Pokazateli sekretornogo immuniteta slyuny u patsientov s razlichnym zabolevaniyami slyunnykh zhelez [Indicators of secretory immunity of saliva in patients with various diseases of the salivary glands]. Chelovek i ego zdorov'e. 2015;1:40-7. Russian.

3. Никонорова М.Л. Кластерный анализ стоматологических данных. Региональная информатика и информационная безопасность. Сборник трудов, 2018. С. 335–340 / Nikonorova ML. Klasternyy analiz stomatologicheskikh dannykh. Regional'naya informatika i informatsionnaya bezopasnost'. Sbornik trudov [Cluster analysis of dental data. Regional Informatics and Information Security. Collection of works]; 2018. Russian.

4. Никонорова М.Л. Исследование биомедицинских данных в программах Rapid Miner и R. Региональная информатика и информационная безопасность. Сборник трудов, 2019. С. 335–340 / Nikonorova ML. Issledovanie biomeditsinskikh dannykh v programmakh Rapid Miner i R. Regional'naya informatika i informatsionnaya bezopasnost'. Sbornik trudov [Research of biomedical data in RapidMiner and R programs. Regional Informatics and Information Security. Collection of works]; 2019. Russian.

5. Стоматология и гигиена полости рта и уход за зубами (A61C). Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2367959>. (Дата обращения: 30.08.2020) / Dentistry and oral hygiene and dental care (A 61 C). Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2367959>. Russian.

6. Фактор некроза опухоли: [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Фактор_некроза_опухоли. Дата обращения: 7.09.2020 / Tumor necrosis factor: [Electronic resource]. Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/Фактор_некроза_опухоли. Russian.

7. Anne L. Wyllie Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs // medRxiv, published online 22 April, 2020; DOI: 10.1101/2020.04.16.20067835 / Anne L. Wyllie Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. medRxiv, published online 22 April, 2020; DOI: 10.1101/2020.04.16.20067835.

8. ESCI-Exploratory Software for Confidence Intervals – a set of spreadsheets for calculating and modeling confidence intervals [Electronic resource]. URL: <https://thenewstatistics.com/itsn/esci/>. Cited: 30.08.2020 / ESCI-Exploratory Software for Confidence Intervals – a set of spreadsheets for calculating and modeling confidence intervals [Electronic resource]. Available from: <https://thenewstatistics.com/itsn/esci/>.

9. Pelleg, Dan & Moore, Andrew. X-means: Extending K-means with Efficient Estimation of the Number of Clusters: [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/2532744_X-means_Extending_K-means_with_Efficient_Estimation_of_the_Number_of_Clusters. Cited: 4.09.20. / Peleg, Dan and Moore, Andrew. X-means: An extension of K-means with an effective estimate of the number of clusters: [Electronic resource]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/2532744_X-means_Extending_K-means_with_Efficient_Estimation_of_the_number_of_clusters.

10. Shai Shalev-Shwartz & Shai Ben-David. Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms // Published 2014 by Cambridge University Press, 2014. 449 p. / Shai Shalev-Shwartz & Shai Ben-David. Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms. Published 2014 by Cambridge University Press; 2014.

Библиографическая ссылка:

Никонорова М.Л. Построение оптимальных моделей анализа биомедицинских данных // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 55–59. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-55-59.

Bibliographic reference:

Nikonorova ML. Postroenie optimal'nykh modeley analiza biomeditsinskikh dannykh [Building optimal models for analysis of biomedical data]. Journal of New Medical Technologies. 2021; 1:55-59. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-55-59. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-60-63

ПРОБЛЕМА ОДНОРОДНОСТИ ВЫБОРОК ПРОИЗВОЛЬНЫХ И НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА

М.Н. ГОРБУНОВА, А.Ю. МОРДВИНЦЕВА Т.С. ВЕДЕНЕЕВА, О.А. ВОРОБЕЙ, И.А. МАНДРЫКА

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

Аннотация. Изучение проблемы однородности получаемых выборок остается открытой до настоящего времени. В связи с установленной хаотической динамикой параметров движений человека появляется проблема формирования однородных регистрируемых выборок. При формировании групп испытуемых во многих исследования учитывались весьма субъективные критерии отнесения людей к одной группе (пол, возраст, заболевание). Сейчас, установлено, что даже один человек в режиме многократных повторов регистрации параметров движений не может продемонстрировать однородность получаемых выборок треморограмм. **Цель.** Проверить выборки на однородность с помощью метода расчета параметров квазиаттракторов на примере из биомеханики. **Объекты и методы исследования.** Регистрировались выборки произвольных и непроизвольных движений 15-ти испытуемых в спокойном состоянии. Производился расчет параметров квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации для объективной проверки получаемых выборок на однородность. В **результате исследований** установлено, что после формирования однородных выборок при построении матриц парных сравнений число k пар совпадений в 2.2 раза больше по сравнению с аналогичными матрицами, построенными на основе выборок, которые не проходили проверку на однородность. Также установлено, что параметры произвольных движений человека изначально однородны. Все получаемые выборки теппинграмм в рамках одного состояния почти всегда однородны (на 100 выборок всего одна будет неоднородной по отношению максимум к 50). Более того, при регистрации треморограмм весьма проблематично получить неоднородную выборку. **Выводы.** Расчет параметров квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации позволяет объективно оценить получаемые выборки на однородность. В этом случае исключается возможность получения ошибочных выводов, полученных на основе неоднородных выборок.

Ключевые слова: однородность, квазиаттрактор, теория хаоса-самоорганизации, тремор, теппинг, эффект Еськова-Зинченко.

THE PROBLEM OF HOMOGENEITY OF SAMPLES OF VOLUNTARY AND INVOLUNTARY HUMAN MOVEMENTS

M.N. GORBUNOVA, A.YU. MORDVINTSEVA, T.S. VEDENEEVA, O.A. VOROBEL, I.A. MANDRIKA

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

Abstract. The study of the problem of uniformity of the obtained samples remains open to date. In connection with the established chaotic dynamics of the parameters of human movements, a problem arises of the formation of homogeneous recorded samples. In the formation of groups of subjects, many studies took into account very subjective criteria for classifying people in one group (gender, age, disease). Now, it has been established that even one person in the mode of repeated repetitions of registration of motion parameters cannot demonstrate the uniformity of the obtained tremorogram samples. **The research purpose** is to check the samples for homogeneity using the method of calculating the parameters of quasiattractors using an example from biomechanics. **Object and methods.** Samples of voluntary and involuntary movements of 15 subjects in a calm state were registered. The parameters of quasi-attractors were calculated within the framework of the theory of chaos and self-organization to objectively check the obtained samples for homogeneity. **Results.** After the formation of homogeneous samples when constructing matrices of pairwise comparisons, the number of k pairs of matches is 2.2 times larger compared to similar matrices constructed on the basis of samples that did not pass the test for homogeneity. It was also established that the parameters of arbitrary human movements are initially homogeneous. All the obtained teppinggram samples within the same state are almost always homogeneous (for 100 samples only one will be heterogeneous with respect to a maximum of 50). Moreover, when registering teppinggrams, it is very difficult to obtain a heterogeneous sample. **Conclusions.** Calculation of the parameters of quasi-attractors within the framework of the theory of chaos-self-organization makes it possible to objectively evaluate the obtained samples for homogeneity. In this case, the possibility of obtaining erroneous conclusions based on inhomogeneous samples is excluded.

Keywords: homogeneity, quasi-attractor, theory of chaos-self-organization, tremor, tepping, the Eskov-Zinchenko effect.

Введение. До настоящего времени отсутствуют строгие методы (математический аппарат) для проверки получаемых выборок на однородность. Ранее неоднократно были получены результаты, на основе которых сделан вывод о том, что параметры движений человека хаотически и непрерывно меняются (невозможно получить два раза подряд одну функцию распределения), а также нет начальных, промежуточных и конечных состояний, т.е. $x_0(t)$, $x_i(t)$ и $x_k(t)$ всегда будут разные и произвольно их не воспроизведе-

сти [5-12]. Также ранее была установлена однородность параметров движений на основе термодинамике неравновесных систем И.Р. Пригожина и представлен механизм оценки однородных выборок на основе расчета параметров квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации [13]. Таким образом, современная *детерминистско-стохастическая наука* (ДСН) не может в полном объеме описывать системы *третьего типа* – СТТ ($dx/dt \neq 0$ и $f(x)$), которые хаотически и непрерывно изменяются [10-15]. Необ-

ходимо подчеркнуть, что новая теория хаоса-самоорганизации (ТХС) не только способна описывать динамику поведения подобных биосистем, но и обладает уникальным математическим аппаратом, который позволяет установить однородность получаемых выборок. В качестве критерия однородности в рамках ТХС используются параметры квазиаттракторов (КА) [5,11-13] и расчет координат центров КА. В настоящем исследовании приводятся результаты исследования однородных выборок на основе математической статистики.

Таким образом, на основе ТХС в настоящей статье демонстрируется применение расчета параметров КА в качестве критерия проверки однородности выборок на примере параметров произвольных и непроизвольных движений человека. Ранее была установлена низкая эффективность методов и подходов в рамках ДСН [1-6]. Однако, расчет матриц парных сравнений выборок показывает некоторую устойчивость числа k пар, т.е. их совпадений и установлено закономерное увеличение площади S для КА. Сейчас же расчет параметров КА в виде ограниченной области на фазовой плоскости и координат центров этих областей позволяет оценить получаемые выборки на однородность. Это составляет основу нового метода расчета однородности выборок [12-15].

Цель исследования – проверить выборки на однородность с помощью метода расчета параметров КА в рамках теории хаоса-самоорганизации на примере из биомеханики и оценить динамику их поведения на основе математической статистики.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования были отобраны 15 условно здоровых испытуемых (перед началом снятия параметров движений испытуемых проводился опрос о состоянии здоровья). Средний возраст испытуемых 26 лет. Регистрация параметров произвольных и непроизвольных движений осуществлялась с помощью биоизмерительного комплекса (рис. 1*). При квантовании треморограмм или теппинграмм с периодом квантования $\Delta t = 10$ мсек формируются некоторые выборки $x_i = x_i(t)$, которые представляют положение пальца с металлической пластиной (2) в пространстве (рис. 1) по отношению к датчику (1) регистрации координаты x_i (положение пальца в пространстве) в виде выборок треморограмм (теппинграмм) x_i . Далее сигнал $x_i(t)$ дифференцировался и получался вектор $\dot{x}(t) = (\dot{x}_1, \dot{x}_2)^T$. Вся установка включает в себя токовиковой датчик, усилители сигнала, аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и ЭВМ, которая кодирует и сохраняет информацию в виде отдельных файлов.

Расчет параметров КА треморограмм или теппинграмм в двумерном (x_1 – координата, $x_2 = dx_1/dt$ – скорость движения пальца) или трёхмерном ($x_3 = dx_2/dt$ – ускорение перемещения пальца) фазовом про-

странстве состояний (ФПС). При этом остается открытой проблема соотношения стохастического подхода и методов ТХС [9-12,14-16].

Результаты и их обсуждение. В связи с тем, что проблема определения однородных выборок остается открытой, предлагается использовать в качестве критерия однородности расчет параметров КА в рамках ТХС. Например, на рис. 2-А представлены фазовые портреты треморограмм в виде ограниченных областей 15-ти КА и их центров, которые удовлетворяют критерий однородности. На рис. 2-В представлена суперпозиция из 6-ти КА и их центров, два из которых не могут быть отнесены к общей совокупности однородных выборок и, соответственно, участвовать в дальнейшей обработке данных не будут, т.е. такие выборки необходимо исключить из исследования. Из рис. 2-В следуют, что центры некоторых КА выходят за пределы других КА. Это и есть потеря однородности выборок.

В рамках ТХС с помощью критерия по установлению однородности проверялись и параметры произвольных движений (для *теппинграмм* – ТПГ). В результате такой проверки была установлена определенная закономерность. Оказалось, что все получаемые выборки ТПГ изначально однородны. Пример для 15-ти КА представлен на рис. 3. Как видно из этого рисунка размеры ограниченных областей приблизительно попадают в одну область, а центры КА не выходят за пределы любого КА из этой группы ТПГ (об этом свидетельствует и расчет площадей S КА [3-8,10-12]). Таким образом, можно сделать вывод, что вмешательство сознания в движения человека определенным образом систематизирует параметры, но при этом сохраняется хаотическая динамика поведения параметров *нервно-мышечной системы* НМС (об этом свидетельствуют матрицы парных сравнений для ТПГ [6-10]).

Ранее было установлено, что есть определенная закономерность в числе k пар совпадений для выборок *треморограмм* – ТМГ и ТПГ [11,12,14-16]. Например, для параметров ТМГ число $k \in [3;8]$. Стоит отметить, что такое число совпадений получается для всех испытуемых в режиме многократных повторов регистрации параметров с учетом того, что регистрируемые выборки не проходили проверку на однородность. Более того, в некоторых случаях, число k получалось несколько больше для группы испытуемых ($k \in [5;9]$). Пример матрицы парных сравнений для одного испытуемого представлен в табл. 1, здесь число $k=6$. Стоит отметить, что таблица 1 получена на основе выборок, которые не проверялись на однородность, т.е. мы имели аналог рис. 2-В. Подчеркнем, что такие низкие значения k доказывают эффект *Еськова-Зинченко* (ЭЗ), для которого характерна статистическая неустойчивость выборок ТМГ и ТПГ [9,12,14-16].

* Рисунок данной статьи представлен на обложке 4

Таблиц 1

Матрица парных сравнений выборок треморограмм испытуемого ГДВ, не проходящих проверку на однородность, использовался критерий Вилкоксона (число совпадений $k=5$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
2	.00		.00	.00	.00	.00	.02	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
3	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.43	.26	.00	.00	.00
4	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
5	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.01	.00	.00	.00	.00	.00
6	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.13	.00	.00	.00	.00
7	.00	.02	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
8	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.16	.00	.00	.00	.00	.00
9	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.03	.00	.00
10	.00	.00	.00	.00	.01	.00	.00	.16	.00		.00	.00	.00	.00	.00
11	.00	.00	.43	.00	.00	.13	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00
12	.00	.00	.26	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00
13	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.03	.00	.00	.00		.00	.22
14	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00
15	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.22	.00	.00	

Далее, все выборки проходили проверку на однородность. В результате такой проверки выборки, которые не удовлетворяли критерию однородности, были исключены из анализа и заменены на аналогичные (полученные в рамках одного эксперимента). Следует подчеркнуть, что в режиме многократных повторов производился замер не менее 30 выборок в рамках одного эксперимента. Такой подход был выбран не случайно потому что изначально было предположение о возможности получения неоднородных выборок, при этом потребуется замена таких выборок, но, если выборки для замены брать полученные позже (в другой момент времени, даже в рамках одного дня, например, утром и вечером), то есть большая вероятность того, что гомеостаз испытуемого может быть другим. В результате таких манипуляций с выборками в итоге удалось получить однородные выборки.

После того как выборки были отобраны, для них так же строились матрицы парных сравнений. В результате было установлено двукратное увеличение числа k пар совпадений. Пример характерной матрицы парных сравнений для однородных выборок ТМГ представлен в табл. 2, здесь $k=10$. Таким образом, можно отметить, что динамика поведения бессознательных движений приближается к динамике поведения ТПГ (для ТМГ $\langle k \rangle = 11.8$, а для ТПГ $\langle k \rangle = 15.7$), если мы имеем однородные выборки с позиций ТХС.

Заключение. В ходе исследования при многократных повторных регистрациях ТМГ и ТПГ была установлена неоднородность выборок параметров ТМГ, что свидетельствует о наличии глобальной проблемы однородности получаемых выборок. Следует отметить, что неоднородность параметров ТМГ доказана на примере одного испытуемого (регистрация параметров проводилась в режиме многократных повторов). Более того, одна получаемая выборка может быть неоднородна сама же себе, т.е. первая половина регистрируемого сигнала неоднородна по отношению ко второй половине этого же сигнала. Такая динамика

поведения параметров движений в очередной раз доказывает хаотическое и непрерывное изменение функции распределения $f(x)$, а также подчеркивает отсутствие возможности повторения начального состояния $x_0(t)$, любого промежуточного состояния $x_i(t)$ и конечного состояния $x_k(t)$ сложных биосистем. Все это доказывает эффект Еськова-Зинченко.

Таблица 2

Матрица парных сравнений однородных (с позиций ТХС) выборок треморограмм испытуемого ГДВ, использовался критерий Вилкоксона (число совпадений $k=10$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
2	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.44	.00	.00	.01	.00
3	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.10	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.59
4	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
5	.00	.00	.00	.00		.33	.00	.01	.00	.00	.00	.00	.06	.00	.00
6	.00	.00	.00	.00	.33		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
7	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.14	.02	.00	.00	.00	.00	.00
8	.00	.00	.10	.00	.01	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.77	.00	.90
9	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.14	.00		.88	.00	.00	.00	.03	.00
10	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.02	.00	.88		.00	.00	.00	.00	.00
11	.00	.44	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00
12	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00
13	.00	.00	.00	.00	.06	.00	.00	.77	.00	.00	.00	.00		.00	.07
14	.00	.01	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.03	.00	.00	.00	.00		.00
15	.00	.00	.59	.00	.00	.00	.00	.90	.00	.00	.00	.00	.07	.00	

Следует отметить, что в рамках проведенного исследования применялся математический аппарат ТХС. Именно в рамках ТХС есть методы и подходы, которые позволяют в полной мере оценивать состояния СТТ, а также с помощью расчетов параметров КА оценивать выборки на однородность. Таким образом, предлагается рассчитывать параметры КА, а именно находить ограниченные области на фазовом пространстве, координаты их центров и площадь S этих ограниченных областей. Сам же механизм проверки полученных выборок на однородность можно сформулировать следующим образом: центр ограниченной области любого квазиаттрактора не должен покидать границы ограниченной области любого другого квазиаттрактора, в противном случае выборка, чей центр вышел за границы любого другого КА, не является однородной и изымается из общей совокупности выборок (в дальнейшем анализе не участвует).

Так же необходимо отметить и то, что параметры ТПГ изначально однородны, т.е. все получаемые выборки в рамках одного состояния всегда однородны. Более того, при регистрации ТПГ весьма проблематично получить неоднородную выборку. Установлено, что из 100 регистрируемых выборок ТПГ только одна будет неоднородной, причем по отношению максимум к 50-ти из 100. Но при этом число k пар совпадений не превышает порогового значения 18%. Таким образом доказывается особый хаос функций распределения $f(x)$, отличный от детерминированного хаоса. При этом следует обратить внимание на то, что вмешательство сознания некоторым образом

структурирует регистрируемые параметры (выборки почти всегда однородны), но при этом неповторимы в любой другой момент времени Δt_i .

Литература / References

1. Белошенко Д.В., Горбунов Д.В., Башкатова Ю.В., Мороз О.А. Матрицы парных сравнений выборок в оценке параметров систем третьего типа – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 40–47 / Beloshchenko DV, Gorbunov DV, Bashkatova YuV, Moroz OA. Matritsy parnykh sravnenii vyborok v otsenke parametrov sistem tret'ego tipa - complexity [Matrices of paired comparisons of samples in the estimation of the parameters of systems of the third type - complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:40-7. Russian.
2. Буданов В.Г., Еськов В.М. Постнеклассика и третья парадигма естествознания // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 53–61 / Budanov VG, Es'kov VM. Postneklassika i tret'ya paradigma estestvoznaniya [Postnonclassics and the third paradigm of natural science]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:53-61. Russian.
3. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Горбунова Д.С., Булатов И.Б. Возможность использования энтропийного подхода в оценке параметров движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 2. С. 68–75 / Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Gorbunova DS, Bulatov IB. Vozmozhnost' ispol'zovaniya entropiynogo podkhoda v otsenke parametrov dvizhenii [Possibility of using the entropy approach in assessing the parameters of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;2:68-75. Russian.
4. Горбунов Д.В., Эльман К.А., Ястребов А.В., Гимадиев Б.Р. Энтропийный подход в оценке параметров кардиоинтервалов школьников при широтных перемещениях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 2. С. 20–28 / Gorbunov DV, El'man KA, Yastreblov AV, Gimadiev BR. Entropiyniy podkhod v otsenke parametrov kardiointervalov shkol'nikov pri shirotnykh peremeshcheniyakh [Entropy approach in the estimation of the parameters of schoolchildren's cardiointervals during latitudinal movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;2:20-8. Russian.
5. Горбунов Д.В. Расчет параметров квазиаттракторов в рамках проверки выборок треморограмм на однородность // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 75–84 / Gorbunov DV. Raschet parametrov kvaziattraktorov v ramkakh proverki vyborok tremorogramm na odnorodnost' [Calculation of the parameters of quasi-attractors in the framework of checking samples of tremorograms for homogeneity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;4:75-84. Russian.
6. Денисова Л.А., Белошенко Д.В., Башкатова Ю.В., Горбунов Д.В. Особенности регуляции двигательных функций у женщин // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 4. С. 11–16 / Denisova LA, Beloshchenko DV, Bashkatova YuV, Gorbunov DV. Osobennosti regulyatsii dvigatel'nykh funktsii u zhenshin [Features of the regulation of motor functions in women]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(4):11-6. Russian.
7. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56 / Es'kov VV, Vokhmina YuV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosa-samoorganizatsii [Chaos Models in Physics and Theory of Chaos-Self-Organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.
8. Еськов В.М., Галкин В.А., Хвостов Д.Ю., Ерега И.Р. Проблема компартментно-кластерного моделирования биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 61–70 / Es'kov VM,

Galkin VA, Khvostov DYU, Erega IR. Problema kompartmentno-klasternogo modelirovaniya biosistem [The problem of compartment-cluster modeling of biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;2:61-70. Russian.

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Поскина Т.Ю. Эффект Н.А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях // Национальный психологический журнал. 2015. № 4 (20). С. 66–73 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Poskina TYU. Effekt N.A. Bernsteina v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeistviyakh [The effect of N.A. Bernstein in assessing the parameters of tremor under various acoustic influences]. Natsional'nyi psikhologicheskii zhurnal. 2015;4(20):66-73. Russian.
10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2017. № 1. С. 5–17 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ei paradigmy v psikhologii [Paradigm signs and substantiation of the third paradigm in psychology]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:5-17. Russian.
11. Еськов В.М., Мирошниченко И.В., Мнацаканян Ю.В., Журавлева А.Н. Проблема устойчивости гомеостатического регулирования функциональных систем организма // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 75–87 / Es'kov VM, Miroshnichenko IV, Mnatsakanyan YuV, Zhuravleva AN. Problema ustoichivosti gomeostaticheskogo regulirovaniya funktsional'nykh sistem organizma [The problem of stability of homeostatic regulation of functional systems of the body]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:75-87. Russian.
12. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Ильяшенко Л.К. Эвристическая работа мозга и искусственные нейронные сети // Биофизика. 2019. Т. 64, № 2. С. 388–395 / Es'kov VM, Pyatin VF, Es'kov VV, Ilyashenko LK. Evristicheskaya rabota mozga i iskusstvennyye neironnyye seti [Heuristic work of the brain and artificial neural networks]. Biofizika. 2019;64(2):388-95. Russian.
13. Инюшкин А.Н., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Королев Ю.Ю. Однородность параметров движений в рамках термодинамики неравновесных систем I.R. Prigogine // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 4. С. 315–321. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16293 / Inyushkin AN, Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Korolev YuYu. Odnorodnost' parametrov dvizheniy v ramkakh termodinamiki neravnovesnykh sistem I.R. Prigogine [Homogeneity of movement parameters in the framework of the thermodynamics of non-equilibrium systems I.R. Prigogine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;4:315-21. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16293. Russian.
14. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of "Repetition without Repetition" Discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 1. P. 143–150 / Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of "Repetition without Repetition" Discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017;62(1):143-50.
15. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 167(4). P. 419–423 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;167(4):419-423.
16. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Ilyashenko L.K., Kitagina K.Yu. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 168(7). P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Ilyashenko LK, Kitagina KYU. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;168(7):5-9.

Библиографическая ссылка:

Горбунова М.Н., Мордвинцева А.Ю., Веденеева Т.С., Воробей О.А., Мандрыка И.А. Проблема однородности выборок произвольных и непроизвольных движений человека // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 60–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-60-63.

Bibliographic reference:

Gorbunova MN, Mordvintseva AYU, Vedeneeva TS, Vorobei OA, Mandryka OA. Problema odnorodnosti vyborok proizvol'nykh i neproizvol'nykh dvizheniy cheloveka [The problem of homogeneity of samples of voluntary and involuntary human movements]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:60-63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-60-63. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-64-68

ВОЗМОЖНЫ ЛИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ В НАУКАХ О БИОСИСТЕМАХ?
(обзор литературы)

В.А. ТВЕРДИСЛОВ*, Е.А. МАНИНА**

*ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Ленинские горы, д. 1, стр. 46, г. Москва, 119234, Россия, e-mail: tverdislov@mail.ru

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Трое выдающихся ученых 20-го века *E. Schrodinger*, *N.A. Bernstein*, *W. Weaver* подняли проблему точности в изучении биосистем – живых систем в виде проблемы редукции. Решение вопроса по применению физики и математики для описания биосистем все-таки остается без ответа во всей современной науке, в биологии и биомедицине. Сейчас в биомедицине работают детерминистский и стохастический подходы, что противоречит новым полученным данным о выборках биосистем. В основе современной науки лежит догма о главенстве причинно-следственных связей в поведении биосистем. Если этот постулат опровергнуть и показать в описании жизни бесполезность этих подходов, то тогда какая наука (какие модели) могут быть использованы для изучения живых систем? Наше сообщение представляет ответ на этот вопрос с позиций новой теории хаоса-самоорганизации. Но второй вопрос (какие модели) требует особого понимания реальности неустойчивости выборок для разных параметров организма, что было доказано в виде эффекта Еськова-Зинченко. Тогда переход к новой теории систем третьего типа (*W. Weaver*) будет неизбежен. Он потребует создания новой теории и новых методов для описания биосистем.

Ключевые слова: стохастика, хаос, биосистемы, эффект Еськова-Зинченко.

IS IT POSSIBLE CAUSAL RELATIONSHIPS IN THE SCIENCES OF BIOLOGICAL SYSTEMS?

V.A.TVERDISLOV*, E.A. MANINA**

*Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, p. 46, Moscow, 119234, Russia, e-mail: tverdislov@mail.ru

**Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. Three outstanding scientists of the 20th century *E. Schrodinger*, *N. A. Bernstein*, *W. Weaver* raised the problem of accuracy in the study of biosystems-living systems in the form of a reduction problem. The answer to this question on application of physics and mathematics to describe biosystems still remains unanswered in all modern science, in biology and biomedicine. Currently, deterministic and stochastic approaches are used in biomedicine, which contradicts the new data obtained on samples of biosystems. Modern science is based on the dogma of the primacy of cause-and-effect relationships in the behavior of biosystems. If this postulate is refuted and the futility of these approaches is shown in the description of life, then what science (what models) can be used to study living systems? Our message provides an answer to this question. From the standpoint of the new theory of chaos-self-organization. But the second question (which models) requires a special understanding of the reality of sample instability for different parameters of living system, which was proved in the form of the Eskov-Zinchenko effect. Then the transition to a new theory of systems of the third type (*W. Weaver*) will be inevitable. It will require the creation of a new theory and new methods for describing biosystems.

Keywords: stochastics, chaos, biosystems, the Eskov-Zinchenko effect.

Введение. В основе современной физики, биологии, медицины и химии (т.е. всего современного естествознания) лежит фундаментальный постулат о реальности причинно-следственных связей. Например, в детерминизме прошлое строго определяет будущее (это основа теории динамических систем). В стохастике будущее определяется не точно, поэтому используют повторение процесса и анализируют выборки. В любом случае наука не работает с уникальными процессами и объектами (они используются, например, в религии).

Однако, в середине 20-го века двое ученых высказали гипотезы об особенностях живых систем. В 1947 году *Н.А. Бернштейн* высказал гипотезу о «повторении без повторений» в биомеханике [16]. Чуть позже *W. Weaver* [27] определил все живые системы в особые системы 3-го типа (СТТ). Следуя логике *W. Weaver*, эти СТТ не могут быть объектом современной детерминистской и стохастической науки (ДСН).

Подчеркнем, что обе эти работы [16,27] были без серьезного научного (количественного) обсуждения,

что и не удивительно. В современной детерминистской и стохастической науке мы всегда работаем в рамках догмы причинно-следственных связей и возможности повторения любого процесса и любого объекта. Гипотезы *N.A. Bernstein* и *W. Weaver* выходили за рамки ДСН и поэтому они игнорировались. Выглядит это очень странно, т.е. для проверки этих гипотез достаточно было многократно повторить регистрацию любого биологического процесса и проверить возможность стохастического совпадения получаемых выборок параметров $x(t)$ биосистемы.

Гипотезы, которые игнорируются наукой более 70 лет. Еще раз отметим, что отсутствие повторений в биомеханике декларировал *N.A. Bernstein* [16]. При этом он не определял о каких «повторениях» идет речь. Движения не повторяются точно, в рамках детерминизма, или в рамках стохастики, когда не повторяются выборки $x_i(t)$ организма человека. *N.A. Bernstein* не представил количественных доказательств отсутствия повторений в организации движений.

Еще дальше пошел *W. Weaver* [27] В своей работе «*Science and Complexity*» он, фактически, дважды попытался противопоставить все живые системы объектам физики, химии, техники. В названии этой статьи уже звучит противопоставление традиционной науки (ДСН) и особой сложности. Эту сложность в своей статье он связывает с изучением биосистем. *W. Weaver* в первый тип систем (*simplisity*) поместил, фактически, детерминистские системы. Системы 2-го типа (*disorganized complexity*) должны описываться в рамках стохастики, где много разных факторов и их невозможно точно учитывать.

Для систем 2-го типа мы должны точно повторить начальное значение $x(t_0)$ всего вектора состояния системы $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в m -мерном фазовом пространстве состояний (ФПС). Однако, конечное состояние $x(t_f)$ вектора $x(t)$ в стохастике точно не определено (до завершения процесса). Когда мы многократно повторяем опыты с объектом, то получаем выборки $x(t)$ и для них рассчитываем статистические функции распределения $f(x)$, а также их числовые характеристики (среднее статистическое $\langle x \rangle$, статистическую дисперсию D_x^* , спектральную плотность сигнала (СПС), автокорреляции (АК) и т.д.).

Система 2-го типа считается неизменной, если $f(x)$ и числовые характеристики в рамках некоторых условий (например, при статистической проверке гипотез) почти не изменяются. Для этих систем нет прогноза попадания в конце исследуемого процесса в заданную точку $x(t_u)$ ФПС. Мы работаем с выборками, т.е. областями точек в ФПС. В этом смысле эти системы неорганизованные, в отличие от систем 1-го типа.

Все живые системы *W. Weaver* [27] относил к особым СТТ. Следуя логике этой статьи эти СТТ должны отличаться от систем 1-го типа (детерминистских) и систем 2-го типа (стохастических). Более того, следуя логике *W. Weaver*, СТТ должны выйти за пределы ДСН и они требуют новой теории, новой физики и новой математики для своего описания. Ученые мира должны были за это время создать новые модели и методы для описания СТТ, но за эти 70 лет ничего не произошло. Вся биомеханика, психология, биофизика, биомедицина продолжают изучать живые системы в рамках ДСН. Гипотеза *N.A. Bernstein* (о «повторении без повторений») и гипотеза *W. Weaver* об особых СТТ остались незамеченными. Ученые мира прошли мимо этих работ, хотя ответ лежал на поверхности: надо было много раз повторять выборки одного и того же эксперимента и анализировать сотни и тысячи выборок от одного и того же объекта (это мы выполнили за минувшие 20 лет [1-11]).

Гипотезы *N.A. Bernstein* и *W. Weaver* остались без подтверждения, а фундаментальный вопрос *E.Schrodinger* «*What is life*» [26] остается без ответа. Подчеркнем, что гипотеза *W. Weaver* была революционной для ДСН (СТТ – не объект ДСН), а *N.A. Bernstein* первый заговорил об отсутствии повторений в биомеханике (но о каких повторениях или неповторениях идет речь?). Для доказательства его гипотезы

нужно было доказать, фактически, нарушение причинно-следственных связей, т.е. отсутствие влияния прошлого состояния биосистемы на будущее состояние (для СТТ), по крайней мере в рамках детерминизма и стохастики.

Действительно, как может современная ДСН изучать системы полностью уникальные. Это означает, что для СТТ мы не можем (статистически) повторить начальные состояния $x(t_0)$ вектора $x(t)$ в ФПС. Не можем повторить траекторию развития системы в ФПС (фазовую траекторию $x(t)$) и не можем повторить конечное состояние $x(t_f)$ и не только в виде точки, но и в виде выборки $x(t_f)$. Для таких систем нобелевский лауреат *R. Penrose* говорил: «Что означает «вычислимость, когда в качестве входных и выходных данных допускаются непрерывно изменяющиеся параметры» [24].

Почему живые системы (СТТ) являются уникальными системами? Еще раз отметим, что *W. Weaver* [27] и в названии своей статьи, и в определении (гипотезе) СТТ – живых систем (дважды!) противопоставил ДСН (и объекты этих наук – детерминистские и стохастические системы) *complexity*, т.е. СТТ – это *complexity*. Подчеркнем, что *complexity* для СТТ является даже не динамический хаос, на который надеялся *I.R. Prigogine* [25] и *M. Gell-Mann* [19]. В динамическом хаосе мы имеем повторение $x(t_0)$ в виде задачи Коши, а в конце процесса (в аттракторах Лоренца) наблюдается равномерное распределение. Это распределение предсказуемое, а значит и повторяемое. Иными словами, в хаосе Лоренца мы все-таки имеем определенные причинно-следственные связи.

Хаос Лоренца не является истинной сложностью для ДСН, т.к. все можно повторить ($x(t_0)$ и некоторое конечное равномерное распределение). Оба нобелевских лауреата (*I.R. Prigogine* и *M. Gell-Mann*) надеялись [19,25] на возможности динамического хаоса в описании живых систем, но СТТ оказались намного отличными системами от традиционных объектов физики, химии, техники. *R. Penrose* был прав, когда говорил о непрерывно изменяющихся системах, именно такими системами и являются СТТ (нет повторений $x(t_0)$, $x(t_f)$ [13-15,17,18,20-23,28]).

Проверить уникальность СТТ в динамике нам удалось 20 лет назад, когда у одного и того же испытуемого многократно (по 15 раз) регистрировали за 5 секунд треморограммы. Эти ТМГ мы дискретизировали (с частотой 100 Гц) и получали 15 выборок ТМГ, в каждой из которых было по 500 значений $x(t)$ (в виде точек). Для этих 15-ти выборок мы составляли матрицы парных сравнений, в которые вносили критерии Вилкоксона P_{ij} (при сравнении i -ой и j -ой выборок ТМГ). В итоге, в таких матрицах находили числа k_i пар выборок ТМГ, для которых $P_{ij} \geq 0,05$. В этом случае такая пара могла (но не точно!) иметь одну (общую) генеральную совокупность. Число k_i (пар, которые могли статистически совпадать) в итоге характеризовали долю стохастики. Для примера мы представляем типичную матрицу (табл.1), в которой это число k_i весьма мало ($k_i=3$). Это значит, что из 105-ти

разных пар сравнения в матрице 15×15 (всего 105 разных пар сравнений) мы имеем всего около 3% случайных статистических совпадений. Остальные 97% пар сравнения ТМГ не показывают статистические совпадения (они разные, принадлежат к разным генеральным совокупностям, что и показывает табл. 1).

Матрица парного сравнения выборок ТМГ испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p < 0,05$, число совпадений $k_1=3$)

	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	0.69	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
4	0.00	0.00	0.00		0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.01		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.30	0.02	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00		0.01	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.01		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Таблица 1

из 15-ти таких выборок объективно описывает постуральный тремор?). Ситуация еще более усугубляется, если мы переходим к группе разных испытуемых. Если построить матрицу парных сравнений выборок для 15-ти разных испытуемых, то мы получим число k_g (статистически совпадающих пар) тоже крайне малое. В табл. 2 представляем типовую матрицу парных сравнений выборок ТМГ для 15-ти разных испытуемых, где число k_g мало отличается от k_l в табл. 1. Статистические совпадения выборок ТМГ крайне редки, но здесь ситуация совершенно иная, чем с одним испытуемым в табл. 1.

Действительно, если выборки параметров $x(t)$ организма разных людей из группы показывают крайне низкое статистическое совпадение (в табл. 2 это всего 5% их всех 105 разных пар сравнений), то это означает, что группа составлена из физиологически разных испытуемых. С позиций стохастики мы такую группу не можем изучать, т. к. там могут быть больные люди, с другими отклонениями. В этом случае группа не может быть однородной, т.к. мы не знаем почему их выборки не принадлежат одной генеральной совокупности (табл. 2). Однако современная наука продолжает изучать биосистемы в рамках детерминизма и стохастики [6].

Матрица парного сравнения выборок треморограмм (ТМГ) группы испытуемых (число повторов $N=15$), использовался критерий Ньюмана-Кейлса (уровень значимости $p < 0,05$, число совпадений $k_2=7$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,42	0,72	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	0,42		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,72	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,02
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00		0,02	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	0,02		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,01
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,89	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,89		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	

Таблица 2

Такая ситуация (отсутствие статистической устойчивости выборок ТМГ) наблюдалась в сотнях подобных матриц ТМГ (табл. 1) для разных испытуемых и это доказывает гипотезу Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений». Мы не можем у одного и того же испытуемого (в его неизменном физиологическом состоянии) повторить подряд две статистически подобные выборки ТМГ. Вероятность повторения второй выборки ТМГ (по отношению к первой) $P_2 \leq 0,03$. Это мы доказали в сотнях экспериментов по регистрации ТМГ. Фактически, речь идет об уникальности выборок ТМГ [14-19]. Такая реальность СТГ не учитывается в современных моделях биосистем [1-12].

Если повторить две выборки ТМГ подряд то вероятность их совпадения $P_2 \leq 0,03$, тогда как можно применять методы стохастики в биомеханике (какая

Работать с неоднородной группой невозможно (это могут быть дети и взрослые, больные и здоровые и т.д.). Стохастика требует подобрать однородную группу, но из-за ЭЭЗ выполнить это невозможно. Мы всегда будем иметь дело со статистически неустойчивыми выборками и матрицы для ТМГ всегда покажут $k \leq 7\%$ (из 105-ти сравниваемых пар). Таким образом, все группы в современной биомедицине неоднородны, т.к. мы это показали (в виде статистической неустойчивости выборок) для разных параметров функций организма. В первую очередь это относится к биомеханике, физиологии нервно-мышечной системы (НМС) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [2-5,7-11,13,15,18,20,21,23], к работе мозга [1,7,10-11,14,17,28] и т.д.

Статистическая неустойчивость выборок в биомеханике обусловлена в первую очередь хаотичной работой мышц, которые обеспечивают любое движение, а также наше статическое состояние – позу. Многолетние исследования работы мышц при различных усилиях (в статичном режиме) показали нам реальность ЭЭЗ. Очевидно, что как в работе мышц преобладает хаос, так он продолжается и в организации движений.

Заключение. Многочисленные наблюдения за

параметрами функций организма человека (в биомеханике, в физиологии НМС [2,4,5,7-10,13] и ССС [3-5,14,15,18,20,21,23], в работе нейросетей мозга [1,7,10-11,14,17,28], за последние 20 лет показали, что для получаемых выборок параметров $x(t)$ организма невозможно произвольно два раза подряд повторить любую такую выборку. Вторая выборка $x(t)$ имеет крайне малую вероятность статистического совпадения с первой выборкой (с вероятностью $P_2 \leq 0,013$ для ТМГ или $P_2 \leq 0,25$ – это максимум, для ЭЭГ). В стохастике обычно наблюдается совпадение событий с вероятностью $P_2 \geq 0,95$, что для живых систем (СТТ) невозможно в принципе. Возникает ЭЗ, при котором отсутствует статистическая устойчивость выборок $x(t)$ и возникает распад (с позиций стохастики) причинно-следственных связей (прошлое не влияет на будущее). Очевидно, что для таких систем (СТТ) дальнейшее применение методов стохастики невозможно (какую из 15-ти выборок ТМГ, ЭМГ, ЭЭГ брать за основу?). Такая неустойчивость характерна для любых характеристик ($\langle x \rangle$, D_x^* , СПС, АК и т.д.). Невозможность реализовать повторения доказывает гипотезу N.A. Bernstein (1947 год) о «повторении без повторений» и гипотезу W. Weaver об особом СТТ. Фактически, W. Weaver, тогда (в 1948 году) вывел живые системы (СТТ) за пределы современной науки (ДСН). Любое уравнение (дифференциальное, интегральное, разностное, и т.д.), описывающее биосистему, имеет уникальный характер. Это уравнение не имеет прогностического значения, как и статистические функции распределения $f(x)$, их статистические характеристики. Это следует учитывать при моделировании работы мозга [1,7,10-11,14,17,28] и других сложных биосистем [3-5,14,15,18,20,21,23].

Методы и модели ДСН имеют уникальный характер. Любая выборка $x(t)$ статистически (и детерминистски) не повторяема. Мы приходим к необходимости создания новых физических методов и другой науки для описания живых систем. Очевидно, что хаос начинается в нейросетях мозга, в которых он составляет почти 70% для любых выборок (табл. 4). Далее он усиливается в мышцах (до 85%) и окончательное движение конечности (например, постуральный тремор) демонстрирует хаос более 95% ($K \leq 0,05\%$ для ТМГ). Это следует учитывать исследователям работы нейросетей мозга [1,7,10-11,14,17,28].

Любые функции организма человека происходят без повторений. W. Weaver предлагал для таких систем (СТТ) создать другую науку, но его просто игнорировали, т.к. это предложение было чрезмерно релятивистским. Оно отрицало ДСН, все существующие методы для описания СТТ – живых систем. В этой связи возникает настоящая *complexity* для современной науки. При этом СТТ не демонстрируют динамического хаоса Лоренца (нет уравнений для их описания, пока!) [2-4,6-8,10-12,28].

Литература / References

1. Галкин В.А., Еськов В.В., Пятин В.Ф., Кирасирова Л.А., Кульчицкий В.А. Существует ли стохастическая устойчивость выборок в нейронауках? // Новости медико-биологических наук. 2020. Т. 20, №3. С. 126–132 / Galkin VA, Es'kov VV, Pyatin VF, Kirasirova LA, Kul'chitskiy VA. Sushchestvuet li stokhasticheskaya ustoychivost' vyborok v neyro-naukakh? [Is there a stochastic stability of samples in the neuro-sciences?]. Novosti mediko-biologicheskikh nauk. 2020;20(3):126-32. Russian.
2. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции complexity: монография. Тула: изд-во ТулГУ, 2016. 372 с. / Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i ehvolyucii complexity: monografiya [Mathematical modelling of homeostasis and the evolution of complexity: the monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
3. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека. Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. 312 с. / Es'kov VV, Pyatin VF, Filatova DYU, Bashkatova YUV. Khaos paramet-rov gomeostaza serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka [Chaos of parameters of homeostasis of the human cardiovascular system]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-Print»; 2018. Russian.
4. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. 248 с. / Es'kov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Mel'nikova EG. Rol' khaosa v regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy organizma [The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body]. Edited by AA Khadartseva. Samara: ООО «Porto-print»; 2020. Russian.
5. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденеева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // Архив клинической медицины. 2020. Т. 29, №3. С. 211–216 / Es'kov VV, Bashkatova YUV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvintseva AYU. Problema standartov v meditsine i fiziologii [The problem of standards in medicine and physiology]. Arkhiv klinicheskoy meditsiny. 2020;29(3):211-6. Russian.
6. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 34–43. DOI: 10.12737/20422 / Es'kov VM, Zinchenko YUP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova-Zinchenko opроверgaet predstavleniya I.R. Prigogine, J.A. Wheeler i M. Gell-Mann o determinirovannom khaose biosistem – complexity [The effect of Eskova-Zinchenko refutes the ideas of I.R. Prigogine, J.A. Wheeler and M. Gell-Mann on the deterministic chaos of biosystems - complexity]. Journal of new medical technologies. 2016;2:34-43. DOI: 10.12737/20422. Russian.
7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticeskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticeskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.
9. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Миллер А.В., Веденеев В.В. Существуют ли отличия между произвольными и непроизвольными движениями? // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 88–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688 / Es'kov VM, Pyatin VF, Es'kov VV, Miller AV, Vedeneev VV. Sushchestvuyut li otlichiya mezhdu proizvol'nymi i neproizvol'nymi dvizheniyami? [Are the distinctions between voluntary and involuntary movement?]. Journal of New Medical Technologies. 2020; 3:88-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688. Russian.
10. Еськов В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под. ред. член-корр. РАН, д.биол.н., профессора Г.С. Розенберга. Самара: Издательство ООО «Порто-принт», 2020. 144 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizatsiya dvizheniy: stokhastika ili khaos? Pod. red. chlen-korr. RAN, d.biol.n., professora G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastics or chaos? Corresponding Member of the Russian Academy of

Sciences, Doctor of Biology, Professor G.S. Rosenberg]. Samara: Izdatel'stvo OOO «Porto-print»; 2020. Russian.

11. Ес'ков В.М., Пятин В.Ф., Башкатова Ю.В. Медицинская и биологическая кибернетика: перспективы развития // Успехи кибернетики. 2020. Т. 1, №1. С. 64–72 / Es'kov VM, Pyatin VF, Bashkatova YuV. Meditsinskaya i biologicheskaya kibernetika: perspektivy razvitiya [medical and biological cybernetics: development prospects]. Uspekhi kibernetiki. 2020;1(1):64-72. Russian.

12. Розенберг Г.С., Полухин В.В., Попов Ю.М., Сазонова Н.В., Салимова Ю.В. Представления W. Weaver и теории хаоса-самоорганизации о системах третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 3. С. 14–23 / Rozenberg GS, Polukhin VV, Popov YuM, Sazonova NV, Salimova YuV. Predstavleniya W. Weaver i teorii khaosa-samoorganizatsii o sistemakh tret'ego tipa [Representations of W. Weaver and chaos-self-organization theory on systems of the third type]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;3:14-23. Russian.

13. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 120–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prochorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoy neustoychivosti vyborok v fiziologii [The possibilities of modeling stochastic instability samples in physiology]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:120-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.

14. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Галкин В.А., Шакирова Л.С. Эргодичность систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 67–75 / Khadartsev AA, Zinchenko YuP, Galkin VA, Shakirova LS. Ergodichnost' sistem tret'ego tipa [Ergodicity of systems of the third type]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;1:67-75. Russian.

15. Bashkatova Yu.V., Filatov M.A., Shakirova L.S. State of athletes' cardiovascular system under physical load in the Russian North // Human Ecology. 2020. №6. P. 41–45 / Bashkatova YuV, Filatov MA, Shakirova LS. State of athletes' cardiovascular system under physical load in the Russian North. Human Ecology. 2020;6:41-5.

16. Bernstein N.A. The coordination and regulation of movements // Oxford, New York, Pergamon Press, 1967. 196 p. / Bernstein NA. The coordination and regulation of movements. Oxford, New York, Pergamon Press; 1967.

17. Eskov V.M., Pyatin V.F., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Heuristic work of the brain and artificial neural networks // Biophysics. 2019. Vol. 64, No. 2. P. 125–130 / Eskov VM, Pyatin VF, Eskov VV, Ilyashenko LK. Heuristic work of the brain and artificial neural networks. Biophysics. 2019;64(2):125-30.

18. Eskov V.M., Gudkov A.B., Filatov M.A., Eskov V.V. Principles of homeostatic regulation of functions in human ecology // Human Ecology. 2019. №10. P. 41–49 / Eskov VM, Gudkov AB, Filatov MA, Eskov VV.

Principles of homeostatic regulation of functions in human ecology. Human Ecology. 2019;10:41-9.

19. Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability // Complexity. 1997. Vol. 3, №1. P. 13–19 / Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability. Complexity. 1997;3(1):13-9.

20. Kolosova A.I., Filatov M.A., Maistrenko E.V., Ilyashenko L.K. An analysis of the attention indices in students from Surgut and Samara oblast from the standpoint of stochastics and chaos // Biophysics. 2019. Vol. 64(4). P. 662–666 / Kolosova AI, Filatov MA, Maistrenko EV, Ilyashenko LK. An analysis of the attention indices in students from Surgut and Samara oblast from the standpoint of stochastics and chaos. Biophysics. 2019;64(4):662-6.

21. Filatova O.E., Gudkov A.B., Eskov V.V., Chempalova L.S. The concept of uniformity of a group in human ecology // Human Ecology. 2020. №2. P. 40–44 / Filatova OE, Gudkov AB, Eskov VV, Chempalova LS. The concept of uniformity of a group in human ecology. Human Ecology. 2020;2:40-4.

22. Ivanitskii G.R. Self-organizing dynamic stability of far-from-equilibrium biological systems // UFN. 2017. Vol. 187, №7. P. 757–784 / Ivanitskii GR. Self-organizing dynamic stability of far-from-equilibrium biological systems. UFN. 2017;187(7):757-84.

23. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Kolosova A.I., Makeeva S.V. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones // Human Ecology. 2019. №7. P. 11–16 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Kolosova AI, Makeeva SV. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones. Human Ecology. 2019;7:11-6.

24. Penrose R. The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Mind and Laws of Physics. Oxford: Oxford University Press, 1989 / Penrose R. The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Mind and Laws of Physics. Oxford: Oxford University Press; 1989.

25. Prigogine IR. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature. Free Press, 1996 / Prigogine IR. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature. Free Press; 1996.

26. Schrödinger E. What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge university press, 1944. 198 p. / Schrödinger E. What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge university press; 1944.

27. Weaver W. Science and Complexity // American Scientist. 1948. Vol. 36, №4. P. 536–544 / Weaver W. Science and Complexity. American Scientist. 1948;36(4):536-44.

28. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 167 (4). P. 419–423 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;167(4):419-23.

Библиографическая ссылка:

Твердислов В.А., Манина Е.А. Возможны ли причинно-следственные связи в науках о биосистемах? // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 64–68. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-64-68.

Bibliographic reference:

Tverdislov VA, Manina EA. Vozmozhny li prichinno-sledstvennyye svyazi v naukakh o biosistemakh? [Is it possible causal relationships in the sciences of biological systems? (review of the literature)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:64-68. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-64-68. Russian.

ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН И ТРОЛОКС КАК ИНГИБИТОРЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЗНОЙ
АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ЦИТОХРОМА С С КАРДИОЛИПИНОМ

Л.А. РОМОДИН*, Ю.А. ВЛАДИМИРОВ**

* Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»,
ул. Академика Скрябина, д. 23, г. Москва, 109472, Россия, e-mail: rla2904@mail.ru

** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: yuvlad@mail.ru

Аннотация. Ключевую роль при запуске апоптоза по митохондриальному пути играет цитохром с, который, образуя комплекс с фосфолипидами, приобретает пероксидазную активность. Вследствие катализируемой им пероксидазной реакции происходит разрушение мембран митохондрий. Это приводит к выходу различных проапоптотических факторов в цитоплазму клетки. Ингибируя липидную пероксидацию, вызванную активностью комплекса цитохрома с с кардиолипином, возможно блокировать патологический процесс апоптоза. Это позволит разработать способы терапии различных заболеваний, в том числе и кардиодегенеративных и нейродегенеративных патологий. Одним из наиболее перспективных способов добиться указанного результата является использование антиоксидантов. **Цель исследования** – методом активированной хемилюминесценции изучить влияние тролокса и дигидрокверцетина (таксифолина) как синтетического и природного антиоксидантов соответственно на липидную пероксидацию, катализируемую комплексом цитохрома с с кардиолипином. **Материалы и методы исследования:** регистрация хемилюминесценции при использовании специфического для реакций липидной пероксидации активатора, известного в англоязычной литературе как coumarin-334. **Результаты и их обсуждение.** Было показано полное угнетение липидной пероксидации в течение определённого латентного периода с дальнейшим её полным развитием при действии тролокса и дозозависимое равномерное её снижение при действии дигидрокверцетина. Данные результаты открывают дорогу перспективным будущим исследованиям по подавлению антиоксидантами липопероксидазной активности комплекса цитохрома с с кардиолипином для подавления патологического апоптоза.

Ключевые слова: цитохром с, кардиолипин, комплекс цитохрома с с кардиолипином, хемилюминесценция, антиоксиданты, апоптоз, перекись водорода, липопероксидазная реакция, дигидрокверцетин, тролокс.

DIHYDROQUERCETIN AND TROLOX AS INHIBITORS OF LIPOPEROXIDASE ACTIVITY OF THE COMPLEX OF
CYTOCHROME C WITH CARDIOLIPIN

L.A. ROMODIN*, YU.A. VLADIMIROV**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MBA named after K.I. Scriabin", Academician Scriabin Str., 23, Moscow, 109472, Russia, e-mail: rla2904@mail.ru

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia, e-mail: yuvlad@mail.ru

Abstract. The key role in triggering apoptosis along the mitochondrial pathway is played by cytochrome c, which forms a complex with phospholipids and acquires peroxidase activity. As a result of the peroxidase reaction catalyzed by it, mitochondrial membranes are destroyed. This leads to the release of various proapoptotic factors into the cytoplasm of the cell. By inhibiting lipid peroxidation caused by the activity of the cytochrome C–cardiolipin complex, it is possible to block the pathological process of apoptosis. This will allow you to develop methods of treatment of various diseases, including cardiodegenerative and neurodegenerative pathologies. Thus, one of the most promising ways to achieve this result is the use of antioxidants. **The research purpose** was to study the effects of trolox and dihydroquercetin (taxifolin) as a synthetic and natural antioxidant on the lipoperoxidase activity of the cytochrome c–cardiolipin complex by the method of the activated chemiluminescence. **Methods.** The registration of chemiluminescence using a specific sensitizer for lipid peroxidation reactions was used. This sensitizer is Coumarin-334. **Results:** It was shown a complete inhibition of lipid peroxidation during a certain latent period with its further full development under the action of trolox and its dose-dependent uniform decrease under the action of dihydroquercetin. These results are the ways for promising future research on the suppression of cytochrome C–cardiolipin complex lipoperoxidase activity by antioxidants to suppress pathological apoptosis.

Keywords: cytochrome C, cardiolipin, cytochrome c–cardiolipin complex, chemiluminescence, antioxidants, apoptosis, hydrogen peroxide, lipoperoxidase reaction, dihydroquercetin, trolox.

Введение. Липопероксидазная активность комплекса цитохрома с с кардиолипином (ЦитС-КЛ) играет ключевую роль при запуске апоптоза по митохондриальному пути [2,4]. В силу того, что апоптоз – причина развития многих заболеваний, то весьма необходимым кажется поиск способа его блокирования. Весьма перспективным направлением в этой области

видится использование антиоксидантов, механизм действия которых заключается в подавлении липопероксидазной активности ЦитС-КЛ.

Цель исследования – изучение влияния антиоксидантов, таких как дигидрокверцетин, или таксифолин (ДГК), как представитель естественных расти-

тельных антиоксидантов, и тролокс как представитель искусственных химически синтезированных антиоксидантов на интенсивность течения липопероксидазной реакции, катализируемой ЦитС-КЛ.

Исследования по воздействию антиоксидантами на ЦитС-КЛ методом хемилюминесценции (ХЛ) уже проводились [1,5], однако в тех работах в качестве активатора ХЛ использовали люминол, который сам по себе активно химически реагирует с компонентами реакционной смеси. По нашему мнению, следует использовать активатор, который вступает в подобные взаимодействия либо очень ограничено, либо вообще не вступает. Подобными активаторами, к тому же ещё и специфическими для липопероксидазных реакций, по данным авторов [7], являются хинолизидиновые производные кумарина. В этой работе в качестве активатора ХЛ мы использовали *coumarin-334* (C-334).

Материалы и методы исследования. Исследования по измерению ХЛ проводились на хемилюминесцентнометре «Lum-5773» фирмы ООО «ДИСофт» (Россия), подключённом к компьютеру с программным обеспечением «PowerGraph». Перед началом каждой серии измерений хемилюминесцентметр калибровался по ураниловому стеклу.

В пустую кювету хемилюминесцентметра мы добавляли 100 мкл 100 мкМ цитохрома с и 50 мкл растворов тролокса или ДГК различных концентраций и начинали регистрацию ХЛ-сигнала. Через 30 секунд в кювету мы добавляли 800 мкл раствора, содержащего 25 мкл 1 мМ метанольного раствора кумарина C-334 и 775 мкл 20 мМ фосфатного буфера. На 60-ой секунде регистрации ХЛ мы добавляли 100 мкл 6 мМ бычьего кардиолипина, после чего регистрировали ХЛ в течение 250 секунд, после чего в кюветное отделение помещали кювету с 100 мкл 1 мМ H_2O_2 и на 360-й секунде после начала измерения переносили в эту кювету 800 мкл содержимого первой кюветы. Далее регистрировали свечение в течение необходимого времени.

Результаты и их обсуждение. В ходе настоящей работы мы исследовали влияние ДГК и тролокса на кинетику реакции образования свободных радикалов в системе ЦитС-КЛ – H_2O_2 . Оценка этого образования проводилась при помощи метода хемилюминесценции при использовании в качестве активатора хинолизидинового производное кумарина, известное в англоязычной литературе под названием *coumarin-334* (C-334).

Из рис. 1* следует дозозависимое снижение интенсивности ХЛ при действии ДГК.

На графике, представленном на рис. 2, показана зависимость угнетения ХЛ, сопровождающей липопероксидазную реакцию, катализируемую ЦитС-КЛ, при внесении в систему различных концентраций ДГК. При используемом нами соотношении цитохром с:кардиолипин, равном 1:60, концентрация половинного угнетения липопероксидазной реакции ДГК оказалась равной $\approx 0,55$ мкМ.

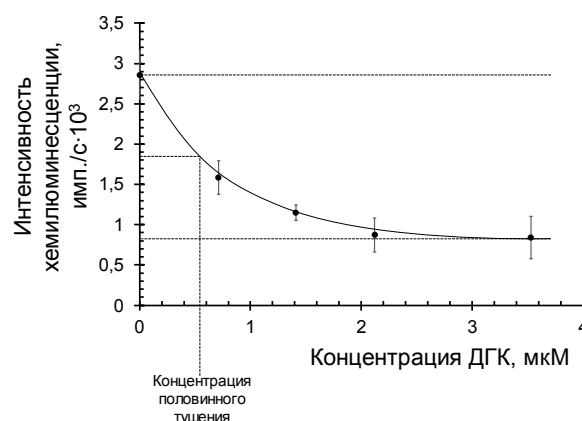


Рис. 2. Влияние ДГК на амплитуду ХЛ

Авторами работы [5] в аналогичном эксперименте при соотношении бычий кардиолипин: ЦитС 32:1 было получено значение концентрации половинного ослабления ХЛ, равное 10 мкМ.

Мы также изучили и влияние тролокса на липопероксидазную активности ЦитС-КЛ. По данным графиков, представленных на рис. 3**, видно, что действие тролокса несколько отличается от действия ДГК: нет снижения амплитуды ХЛ, но при этом имеет место задержка во времени наступления медленной вспышки ХЛ (латентный период), причём её продолжительность прямо пропорциональна концентрации тролокса.

Примечательно, что вспышка хемилюминесценции развивается в две стадии: вначале наблюдается вспышка низкой интенсивности, потом наступает вспышка высокой интенсивности. Обе вспышки, низкая и высокая, дозозависимо задерживаются тролоксом, а интенсивность обеих вспышек не зависит от концентрации тролокса, однако немного ниже, чем в пробе без антиоксиданта (синяя кривая на графиках рис. 3).

Исследования по воздействию антиоксидантами на ЦитС-КЛ уже проводились [1,3,5]. Однако в качестве активаторов ХЛ в них использовались либо люминол [3,5], вступающий в непосредственную химическую реакцию с компонентами исследуемой системы, либо – *coumarin-525* [5], который может проявлять антиоксидантное действие [6] за счёт наличия в своей структуре бензимидазольной группировки, что могло исказить результаты измерения. Мы использовали в качестве активатора ХЛ был выбран *coumarin-334*, не содержащий в своей структуре групп, которые могут оказывать выраженный антиоксидантный эффект.

Как уже указывалось, в качестве антиоксидантов нами использовались тролокс и ДГК, их формулы – на рис. 4.

Тролокс в концентрациях от 2,12 мкМ до 3,53 мкМ дозозависимо отодвигает во времени развитие вспышки ХЛ. При концентрациях тролокса от

* Рисунок данной статьи представлен на обложке 2

** Рисунок данной статьи представлен на обложке 2

2,12 мкМ перед резким подъёмом кривой и максимумом ХЛ (высокой вспышкой) имеет место ещё и низкоамплитудная (низкая) вспышка ХЛ. При концентрациях тролокса ниже 2,12 мкМ высокая вспышка задерживается на более короткий промежуток времени, а низкую уже нельзя чётко дифференцировать (кривые ХЛ – на рис. 3).

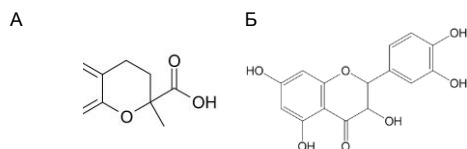


Рис. 4. Структурные формулы тролокса (А) и ДГК (Б)

Из данных графика на рис. 2 следует дозозависимое подавление ДГК ХЛ, индуцированной H_2O_2 . Ещё раз укажем, что нами получено значение концентрации половинного угнетения ХЛ, вызванной пероксидазной активностью комплекса цитохрома с с бычьим кардиолипином при соотношении липид:белок 1:60, ДГК, равное 0,51 мкМ. Авторы [3] изучали действие влияния антиоксидантов на пероксидазную активность комплекса цитохрома с с 1,1',2,2'-тетраолеилкардиолипином, установив концентрации половинного тушения ХЛ для тролокса и ДГК, равные 3,7 мкМ и 0,7 мкМ соответственно, однако заметим, что в том исследовании активатором ХЛ выступал люминолом [3], непосредственно химически реагирующий с компонентами изучаемой системы. Стоит также отметить, что приведённые авторами статьи [3] кривые ХЛ не соответствуют по своей форме полученным нами ни для ДГК, ни для тролокса, скорее всего это связано не с тем, что в том исследовании было иное соотношение бычьих кардиолипин: ЦитС для одних опытов или что использовался тетраолеилкардиолипин в других, а с тем, что ХЛ активировалась не физическим активатором, как это делали мы, используя С-334, а ХЛ-зондом люминолом.

Таким образом, нами было установлено угнетение липопероксидазной активности ЦитС-КЛ ДГК и временное её полное подавление тролоксом без дальнейшего угнетения. Этот вывод позволяет начать планировать более подробное изучение антиоксидантов для их использования с целью ингибирования активности ЦитС-КЛ для профилактики и терапии заболеваний, причиной которых является апоптоз по внутреннему пути.

Литература / References

1. Владимиров Ю.А., Дёмин Е.М., Проскурнина Е.В., Осипов А.Н. Образование липо-пероксидных радикалов при окислении кардиопипина в комплексе с цитохромом с // Биологические Мембраны. 2009. Т. 26, № 6. С. 493–504 / Vladimirov JuA, Djomin EM, Proskurnina EV, Osipov AN. Obrazovanie lipo-peroksidnyh radikalov pri okislenii kardiopipina v komplekse s citohromom c [formation of lipid-peroxide radicals during the oxidation of cardiopipin in complex with cytochrome c]. Biologicheskie Membrany. 2009;26(6):493-504. Russian.
2. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома с с кардиолипином. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, № 10. С. 1391–1404 / Vladimirov JuA, Proskurnina EV, Alekseev AV. Molekuljarnye mehanizmy apoptoza. Struktura kompleksa citohroma c s kardioliipinom [Molecular mechanisms of apoptosis. Structure of the cytochrome c complex with cardiolipin. Review]. Obzor. Biohimija. 2013;78(10):1391-404. Russian..
3. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Дёмин Е.М., Матвеева Н.С., Любичкий О.Б., Новиков А.А., Измайлов Д.Ю., Осипов А.Н. Дигидрохверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза // Биохимия. 2009. Т. 74, № 3. С. 372–379 / Vladimirov JuA, Proskurnina EV, Djomin EM, Matveeva NS, Ljubickij OB, Novikov AA, Izmajlov DJ, Osipov AN. i dr. Digidrokvercetin (taksifolin) i drugie flavonoidy kak ingibitory obrazovaniya svobodnyh radikalov na ključevykh stadijah apoptoza [Dihydroquercetin (Taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis]. Biohimija. 2009;74(3):372-9. Russian.
4. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю., Новиков А.А., Брусничкин А., Осипов А.Н., Каран В.Е. Механизм активации пероксидазной активности цитохрома с кардиолипином // Биохимия. 2006. Т. 91, № 9. С. 1215–1224 / Vladimirov JuA, Proskurnina EV, Izmajlov DJ, Novikov AA, Brusnichkin A, Osipov AN, Kagan VE. Mechanizm aktivacii peroksidaznoj aktivnosti citohroma s kardioliipinom [Mechanism of activation of cytochrome peroxidase activity with cardiolipin]. Biohimija. 2006;91(9):1215-24. Russian.
5. Дёмин Е.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Антиоксидантное действие дигидрохверцетина и рутина в пероксидазных реакциях, катализируемых цитохромом с // Вестник Московского Университета Серия 2: Химия. 2008. Т. 49, № 5. С. 354–360 / Djomin EM, Proskurnina EV, Vladimirov JuA. Antioksidantnoe dejstvie digidrokvercetina i rutina v peroksidaznyh reakcijah, kataliziruemyh citohromom s [Antioxidant effect of dihydroquercetin and rutin in peroxidase reactions catalyzed by cytochrome C]. Vestnik Moskovskogo Universiteta Serija 2: Himija. 2008;49(5):354-60. Russian.
6. Jiang J, Bakan A, Kapralov AA, Silva KI, Huang Z, Amoscato A.A., Peterson J, Garapati V.K. Designing inhibitors of cytochrome c/cardiolipin peroxidase complexes: mitochondria-targeted imidazole-substituted fatty acids // Free Radic Biol Med. 2014. Vol. 71. P. 221–230 / Jiang J, Bakan A, Kapralov AA, Silva KI, Huang Z, Amoscato AA, Peterson J, Garapati VK. Designing inhibitors of cytochrome c/cardiolipin peroxidase complexes: mitochondria-targeted imidazole-substituted fatty acids. Free Radic Biol Med. 2014;71:221-30.
7. Sharov V.S., Briviba K., Sies H. Assessment of the C-525 laser dye as a chemiluminescence sensitizer for lipid peroxidation in biological membranes: a comparison with chlorophyll-a // Free Radic Biol Med. 1996. Vol. 21, Iss. 6. P. 833–843 / Sharov VS, Briviba K, Sies H. Assessment of the C-525 laser dye as a chemiluminescence sensitizer for lipid peroxidation in biological membranes: a comparison with chlorophyll-a. Free Radic Biol Med. 1996;21(6):833-43.

Библиографическая ссылка:

Ромодин Л.А., Владимиров Л.А. Дигидрохверцетин и тролокс как ингибиторы липопероксидазной активности комплекса цитохрома С с кардиолипином // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 69–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-69-71.

Bibliographic reference:

Romodina LA, Vladimirov YuA. Digidrokvercetin i troloks kak ingibitory lipoperoksidaznoj aktivnosti kompleksa tsitokhroma C s kardioliipinom [Dihydroquercetin and trolox as inhibitors of lipoperoxidase activity of the complex of cytochrome C with cardiolipin]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:69-71. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-69-71. Russian.

СИСТЕМНЫЙ СИНТЕЗ В ОЦЕНКЕ ТРАНСШИРОТНЫХ ПЕРЕМЕЩЕНИЙ УЧАЩИХСЯ ЮГРЫ

Л.С. ШАКИРОВА*, Е.А. МАНИНА**, Т.С. ВЕДЕНЕЕВА**, А.В. МИЛЛЕР**, Е.Ю. ЛУПЫНИНА**

**ТОУ Роспотребнадзора по ХМАО-Югре в г. Сургуте и Сургутском районе,
ул. Республики, д. 75/1, г. Сургут, 628408, Россия****БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия*

Аннотация. В настоящее время возникают проблемы в медицине при идентификации главных диагностических признаков. Часто возникает неопределенность 1-го типа, когда статистика не показывает различий, а искусственные нейросети могут разделять выборки. **Цель исследования.** Доказать возможности применения нейрокомпьютеров для идентификации параметров порядка (главных диагностических признаков). **Объекты и методы исследования.** Регистрировались 6 параметров сердечно-сосудистой системы 30 девочек, которых перевозили с севера на юг (с целью оздоровления) и обратно. Производилась статистическая обработка данных и использовалась искусственная нейронная сеть для разделения выборок. **Результаты и их обсуждение.** Используя все 6-ть диагностических признаков (их выборки) было показано, что из 36 пар сравнения только 4-е пары показали статистическое различие. Остальные пары выборок статистически не различаются ($p > 0,05$), т.е. возникает неопределенность 1-го типа. **Выводы.** Использование нейрокомпьютеров в особых режимах многократных повторений обеспечивает решение задачи системного синтеза. В этом случае мы ранжируем признаки и находим главные диагностические признаки среди множества компонент вектора состояния системы $x_i(t)$.

Ключевые слова: параметры порядка, нейросети, системный синтез, эффект Еськова-Зинченко.

SYSTEMIC SYNTHESIS IN ESTIMATION BEFORE AND AFTER TRANSLATITUDE TRAVELS OF UGRA PURPLE

L.S. SHAKIROVA*, E.A. MANINA**, T.S. VEDENEEVA**, A.V. MILLER**, E.U. LUPYNINA**

**TOU Rosпотребнадзор in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra in the city of Surgut and Surgut district, Republic Str.,
75/1, Surgut, 628408, Russia, e-mail: liavita@list.ru****Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628400, Russia*

Abstract. Currently, there are problems in medicine in identifying the main diagnostic features. Uncertainties of the 1st type often arise, when statistics do not show the differences, but artificial neural networks can separate samples. **The research purpose** was to prove the possibility of neurocomputers' use to identify the order parameters (the main diagnostic features). **Object and methods.** Six parameters of the cardiovascular system of 30 girls were recorded, while transporting them from north to south and back (with the purpose of health increasing). To separate the samples an artificial neural network was used and statistical processing of the data was carried out. **Results.** Using the samples of all 6 diagnostic features, it was identified that only 4 comparison pairs showed a statistical difference out of 36 ones. The remaining pairs of samples did not statistically differ ($p > 0.05$), i.e. uncertainty of the 1st type arose. **Conclusions.** The use of neurocomputers in special modes of multiple repetitions provides a solution to the problem of system synthesis. In this case, we rank the indications and figure out the main diagnostic features among the set of components of the system's state vector $x_i(t)$.

Keywords: order parameters, neural networks, system synthesis, the Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Последние годы наблюдается постоянно расширяющееся использование искусственных нейронных сетей (ИНС) в различных научных исследованиях. Однако остается особая область науки, где эти технологии не применяются. Речь идет о системном синтезе (идентификации параметров порядка). В медицине это нахождение главных диагностических признаков и на основе их отыскание джокеров и русел для описания биомедицинской системы [1,2,7].

Во всей математике такая процедура (в общем случае) не формализована и она требует разработки новых методов и подходов. За последние 25 лет в биомедицине твердо доказан эффект Еськова-Зинченко (ЭЭЗ), в котором наблюдается отсутствие статистической устойчивости любых параметров организма человека x_i , которые образуют вектор состояния организма $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в m -мерном фазовом пространстве состояний (ФПС) [6-9,11]. ЭЭЗ уводит биомедицинские системы из области детерминистской и стохастической науки (ДСН) [7,10-15].

Использование ЭЭЗ (в виде постоянного хаоса выборок x_i и непрерывных повторений якобы одних и тех же процессов) в работе искусственных нейронных сетей – ИНС приводит нас к новым эффектам и в

итоге появляется возможность решать в общем виде (для любых систем) задачи системного синтеза. Это открывает особые перспективы в медицинской кибернетике при построении *intelligent systems* (интеллектуальных системы).

Объекты и методы исследования. Использовались выборки 6-ти диагностических признаков x_i , описывающих состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) 30-ти девочек, которые участвовали в переезде с Севера РФ (г. Сургут – (1-е измерение этих 6-ти x_i), на Юг РФ (2-е измерение), где за 15 дней прошли курс оздоровления (3-я точка измерения) и затем возвращались обратно (в г. Сургут, (4-я точка измерения)). Во всех этих 4-х точках измерения были получены по 6 выборок (для каждого испытуемого): x_1 – *SIM* – интегративный параметр состояния симпатической нервной вегетативной системы (НВС), x_2 – *PAR* – параметр параметрической НВС, x_3 – *SSS* – параметр кардиоинтервалов (КИ), x_4 – *SDNN* – параметр стандарта отклонения КИ, x_5 – *INB* – показатель индекса Баевского, x_6 – *SPO₂* – параметр (в процентах) оксигемоглобина крови испытуемых. Все эти параметры попарно сравнивались во всех 4-х состояниях – (1), (2), (3), (4).

Далее, все эти выборки вводились в ИНС (использовалась *Neuro-Pro*) и находились веса признаков x_i в виде выборок w_i после $n=1000$ повторных итераций (настроек ИНС). При этом на каждом шаге итерации (настройки ИНС) начальные веса w_{i0} этих x_i задавались хаотически (из интервала (0,1)) и процедура настройки повторяла хаос и реверберации ИНС, иллюстрировали работу реальной *нейросети* мозга (НСМ) человека (в режиме многих повторений).

Результаты и их обсуждение. В ряде наших публикаций мы доказали, что повторная регистрации электроэнцефалограмм (ЭЭГ) у одного и того же испытуемого дает нам статистическую неустойчивость выборок ЭЭГ. Это означает, например, что если у одного испытуемого зарегистрировать подряд (в его спокойном состоянии) 15 выборок ЭЭГ (регистрации ЭЭГ в каждой выборке из 500-т точек), и затем их попарно сравнить, то мы получим табл. 1. Это типовая (характерная) матрица парных сравнений выборок ЭЭГ для одного человека, где число $k_1=33$ (это число пар выборок ЭЭГ, которые могут иметь одну (общую) генеральную совокупность). Однако, все-таки это число k_1 очень мало (в статистике требуют $k \geq 95\%$).

Таблица 1

Матрица парного сравнения ЭЭГ одного и того же здорового человека (число повторов $N=15$) в период релаксации в отведении T6-Ref, использовался критерий Вилкоксона (значимость $p < 0.05$, число совпадений $k_1=33$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		.00	.32	.05	.10	.64	.01	.55	.00	.28	.31	.00	.90	.00	.00
2	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.58	
3	.32	.00		.75	.00	.03	.67	.19	.00	.01	.30	.02	.10	.00	.00
4	.05	.00	.75		.00	.07	.83	.00	.00	.00	.06	.03	.04	.00	.00
5	.10	.00	.00	.00		.00	.00	.41	.38	.66	.03	.00	.21	.00	.00
6	.64	.00	.03	.07	.00		.21	.86	.00	.21	.52	.00	.66	.00	.00
7	.01	.00	.67	.83	.00	.21		.02	.00	.00	.01	.19	.00	.00	.00
8	.55	.00	.19	.00	.41	.86	.02		.08	.93	.15	.00	.97	.00	.00
9	.00	.00	.00	.00	.38	.00	.00	.08		.06	.00	.00	.07	.00	.01
10	.28	.00	.01	.00	.66	.21	.00	.93	.06		.00	.00	.36	.00	.00
11	.31	.00	.30	.06	.03	.52	.01	.15	.00	.00		.00	.05	.00	.00
12	.00	.00	.02	.03	.00	.00	.19	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00
13	.90	.00	.10	.04	.21	.66	.00	.97	.07	.36	.05	.00		.00	.00
14	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00
15	.00	.58	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.01	.00	.00	.00	.00	.00	

Очевидно, что число k пар, которые имеют одну (общую) генеральную совокупность для всех параметров функций организма [4,5] невелико (у нас $k_1=33$). Остальные пары статистически не совпадают, т.е. мы имеем статистический хаос подряд регистрируемых выборок ЭЭГ – это и есть ЭЭЗ для *нейросетей* мозга – НСМ). Для ССС эти значения k_2 еще меньше (обычно $k_2 \leq 10\%$), т.е. мы наблюдаем неустойчивость выборок на фоне непрерывных ревербераций биопотенциалов мозга (ЭЭГ) [3].

Таким образом, после нескольких сот испытаний мы доказали, что хаос (неопределенность 2-го типа [3-6,11,14]) и реверберации – это главное свойство НСМ и эти два свойства мы ввели в работу ИНС. Одновременно, в ряде наших публикаций мы показали, что в биомедицине довольно часто появляется неопределенность 1-го типа. Это легко продемонстрировать на нашем примере в виде табл. 2, где представлены критерий Вилкоксона для связанных выборок 6-ти параметров x_i нашей группы девочек

(30 человек) в 4-х точках измерения. Из табл. 2 видно, что из 30-ти независимых пар сравнения x_i мы имеем только 4 пары, для которых критерий Вилкоксона $p \leq 0,05$, т.е. эти пары статистически различаются, остальные 26 пар – не различаются.

Таблица 2

Критерий Вилкоксона P для попарных сравнений интегрально-временных параметров x_i ССС девочек ($n=30$) в условиях санаторного лечения в четырех связанных выборках

Группы сравнения	Уровни значимости p для признаков x_i					
	$p - SIM$	$p - PAR$	$p - SSS$	$p - SDNN$	$p - INB$	$p - PO2$
1 и 2	0,47	0,24	0,28	0,07	0,16	0,84
1 и 3	0,10	0,02	0,01	0,03	0,06	0,47
1 и 4	0,87	0,13	0,36	0,29	0,63	0,66
2 и 3	0,26	0,11	0,09	0,20	0,19	0,03
2 и 4	0,85	0,79	0,46	0,65	0,69	0,68

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

Это и есть неопределенность 1-го типа, т.е. статистика показывает отсутствие различий, а *нейросеть* нам показывает различие выборок (и ранжирует признаки по значимости весов w_i , табл. 3). Очевидно, что переезд с Севера на юг по статистике не дает никаких различий (например, все $p \geq 0,05$ в 1-й строке табл. 2). Переезд и лечение нам показывает некоторые различия (см. сравнение (1) и (3) в табл. 2). В целом, статистика не работает для оценки влияния экофакторов и оздоровления. Почти все пары сравнения статистически совпадают (табл. 2).

Таблица 3

Усредненные значения весов признаков w_i отдельных координат $x_i(t)$ вектора состояния $x(t)$ ССС (30 девочек при сравнении ССС до отъезда из г. Сургута (I) и до отъезда из г. Туапсе (III)) для разных серий итераций ($k \geq 1000$) при идентификации параметров порядка нейромодулятором после $k \geq 1000$ итераций (настроек ЭВМ) в режиме бинарной классификации

Число итераций нейросети $k \leq 5000 = 5 \times 1000$						
Расчеты итераций по выборкам ($N \geq 1000$)	Средние значения весов признаков $\langle w_i \rangle$ в процентах для координат вектора состояния системы x_i					
	SIM	PAR	SSS	$SDNN$	INB	SPO_2
$k=1000j=(1, \dots, 1000)$	34.4	24.6	52.2	59.1	43.5	75.0
$k=1000j=(1000, \dots, 2000)$	34.0	24.5	52.1	59.5	43.0	74.8
$k=1000j=(2000, \dots, 3000)$	34.5	24.7	51.8	58.8	43.3	75.1
$k=1000j=(3000, \dots, 4000)$	34.3	24.7	52.2	59.1	43.8	75.7
$k=1000j=(4000, \dots, 5000)$	34.9	24.6	52.6	58.9	43.8	74.7
$\langle w_i \rangle$	34.4	24.6	52.2	59.1	43.5	75.1
Вариационный размах средних значений $\Delta \langle w_i \rangle$	0.9	0.2	0.8	0.7	0.8	1.0

Однако применение ИНС дает нам не только различие, но и показывает некоторые x_i^* , для которых веса признаков $w_i > 0,5$ (такие x_i мы обозначаем как параметры порядка). Подчеркнем, что они не обязательно могут совпадать со статистическими данными (так, в табл. 2 у нас были PAR , SSS и $SDNN$). Подчеркнем, что в ИНС все 30 пар сравнения по 6-ти x_i показывают различия, а в стохастике только 4 пары сравнения статистически различаются. Хаос и реверберации ИНС обеспечивают нам разрешение неопределенности 1-го типа. В табл. 3 мы имеем на 1-м месте

параметр SPO_2 (уровень оксигенации крови), а в табл. 2 этот параметр почти статистически не различался. Более того, параметр PAR в табл. 2 различается, а в табл. 3 он имеет самый низкий вес (24,6%).

Иными словами табл. 2 (статистика) и табл. 3 (нейросети) демонстрируют весьма существенные различия. Фактически, статистика не работает (неопределенность 1-го типа), а ИНС дает системный синтез.

Заключение. В наших многочисленных исследованиях была доказана статистическая неустойчивость выборок ЭЭГ. Это позволило нам сделать заключение, что хаос и реверберации – главное свойство реальных нейросетей мозга. Одновременно мы установили, что в биомедицине довольно часто наблюдается неопределенность 1-го типа, когда выборки параметров x_i организма в разных состояниях могут статистически совпадать (как тогда различать состояния организма человека). При этом с организмом происходят реальные изменения.

Для выхода из кризиса мы предлагаем ввести два новых режима работы в ИНС: непрерывный хаос ИНС (в виде хаоса начальных весов w_{i0} признаков x_i) и многократные реверберации ($n \geq 1000$). В этом случае мы получаем выборки конечных весов w_i для x_i , которые ранжируются. Это позволяет решать задачу системного синтеза – находить параметры порядка (главные диагностические признаки x_i^*). Отметим, что в настоящее время в науке нет методов и теории, которая бы универсально разделяла параметры порядка (по значимости). Работа ИНС в режиме тысяч ревербераций это реализует.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-07-00161 А «Разработка вычислительной системы мониторинга и моделирования параметров организма жителей Севера РФ»

Литература / References

1. Башкатова Ю.В., Чемпалова Л.С., Трофимов В.Н., Аксенова Ю.А., Пономарева Н.И. Состояние вегетативной нервной системы в условиях нагрузки у женщин на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 112–115. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16666 / Bashkatova YuV, Chempalova LS, VN Trofimov, Aksenova YuA, Ponomareva NI. Autonomic nervous system status at physical activity of women living in the north territories of Russia. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:112-5. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16666. Russian.
2. Денисова Л.А., Прохоров С.А., Шакирова Л.С., Филатова Д.Ю. Хаос параметров сердечно-сосудистой системы школьников в условиях ши-ротных перемещений // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 133–142. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15989 / Denisova LA, Prohorov SA, SHakirova LS, Filatova DYU. Chaos of parameters of cardiovascular system of schoolchildren in conditions of latitudinal movements. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2018;25(1):133-42. Russian. DOI:10.24411/1609-2163-2018-15989.
3. Еськов В.М., Хромушин В.А., Пятин В.Ф., Еськов В.В. Хаос нейросетей мозга – основы его эвристической деятельности // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 284–291. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16264 / Es'kov VM, Khromushin VA, Pyatin VF, Es'kov VV. Chaos of the brain neural networks - the basis of its heuristic activity. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2018;4:284-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16264. Russian.
4. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Фадюшина С.И., Нувальцева Я.Н., Оразбаева Ж.А. Новые модели стандартов в биологии и медицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 2. С. 67–75 / Es'kov VV, Pyatin VF, Fadyushina SI, Nuval'tseva YaN, Orazbaeva Zha. Neue Modelle

von Standards in Biologie und Medizin. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;2:67-75. Russian.

5. Ивахно Н.В., Горбунов Д.В., Афаневич К.А., Хакимова В.В., Афаневич И.А. Новые методы оценки регистрируемых выборок на однородность // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 122–126. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16510 / Ivakhno NV, Gorbunov DV, Afanovich KA, Khakimova VV, Afanovich IA. Novye metody otsenki registriruemykh vyborok na odnorodnost' [New methods of samples estimation on homogeneity]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:122-6. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16510. Russian.
6. Иношкин А.Н., Филатов М.А., Григорьева М.А., Булатов И.Б. Нейросети мозга и их моделирование с помощью нейроэмуляторов // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 304–314 / Inyushkin AN, Filatov MA, Grigor'eva SV, Bulatov IB. Neural brain networks and their modeling through neural emulators. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2018;25(4):304-14. Russian.
7. Мирошниченко И.В., Григоренко В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С. Инварианты параметров систем третьего типа // Сложность. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 58–66 / Miroshnichenko IV, Grigorenko VV, Bashkatova YuV, Shakirova LS. Invariants of parameters of systems of the third type. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;1:58-66. Russian.
8. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 120–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prochorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. The possibilities of modeling stochastic instability samples in physiology. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:120-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.
9. Филатов М.А., Нувальцева Я.Н., Оразбаева Ж.А., Афаневич К.А. Медицинская кибернетика и биофизика с позиций общей теории систем // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 116–119. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16667 / Khadartsev AA, Starikov NE, Grachev RV. Professional stress in military service (literature review). Journal of New Medical Technologies. 2020;2:74-82. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16667. Russian.
10. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Галкин В.А., Шакирова Л.С. Эргодичность систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 67–75 / Khadartsev AA, Zinchenko YuP, Galkin VA, Shakirova LS. Ergodicity of systems of the third type. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;1:67-75. Russian.
11. Фудин Н.А., Якунин В.Е., Полухин В.В., Григорьева С.В. Использование нейроэмуляторов в медицине и психофизиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 258–264. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16260 / Fudin NA, Yakunin VE, Polukhin VV, Grigor'eva SV. Verwendung von Neuroemulanten in der Medizin und Psychophysiologie. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2018;4:258-64. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16260. Russian.
12. Eskov V.V., Pyatin V.F., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Heuristic work of the brain and artificial neural networks // Biophysics. 2019. Vol. 64, No. 2. P. 125–130 / Eskov VV, Pyatin VF, Eskov VV, Ilyashenko LK. Heuristic work of the brain and artificial neural networks. Biophysics. 2019;64(2):125-30.
13. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Makeeva S.V. Psychophysiological parameters of students before and after translatitude travels // Human Ecology. 2019. № 4. P. 18–24 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Makeeva SV. Psychophysiological parameters of students before and after translatitude travels. Human Ecology. 2019;4:18-24.
14. Filatova D.Yu., Bashkatova Yu.V., Melnikova E.G., Shakirova L.S. Homogeneity of the parameters of the cardiointervals in school children after north-south travel // Human Ecology. 2020. №1. P. 6–10 / Filatova DYU, Bashkatova YuV, Melnikova EG, Shakirova LS. Homogeneity of the parameters of the cardiointervals in school children after north-south travel. Human Ecology. 2020;1:6-10.
15. Khadartseva K.A., Filatov M.A., Melnikova E.G. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North // Human Ecology. 2020. №7. P. 27–31 / Khadartseva KA, Filatov MA, Melnikova EG. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North. Human Ecology. 2020;7:27-31.

Библиографическая ссылка:

Шакирова Л.С., Манина Е.А., Веденева Т.С., Миллер А.В., Лупынина Е.Ю. Системный синтез в оценке транширотных перемещений учащихся Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 72–74. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-72-74.

Bibliographic reference:

Shakirova LS, Manina EA, Vedeneva TS, Miller AV, Lupynina EU. Sistemnyy sintez v otsenke transshirotnykh peremeshcheniy uchashchikhsya Yugry [Systemic synthesis in estimation before and after translatitude travels of Ugra purple]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:72-74. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-72-74. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-75-77

ГИПОТЕЗА W.WEAVER ПРИ ИЗУЧЕНИИ ПРОИЗВОЛЬНЫХ И НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ

Л.С. ЧЕМПАЛОВА*, Т.А. ЯХНО**, Е.А. МАНИНА***, А.П. ИГНАТЕНКО***, Ж.А. ОРАЗБАЕВА***

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
ул. Молодогвардейская, д. 244, г. Самара, 443100, Россия

**ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук»,
ул. Ульянова, д. 46, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

***БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия

Аннотация. После того, как в 1947 году Н.А. Бернштейн выдвинул гипотезу о «повторении без повторений», в биомеханике возникает проблема идентификации различий между произвольными и непроизвольными движениями – это составило **цель** наших исследований. **Объекты и методы исследования.** Обследовалась группа мужчин (средний возраст $\langle T \rangle = 27 \pm 1,8$ года) по параметрам теппинга (произвольные движения) и тремора (непроизвольные движения). Движение пальца испытуемого при теппинге и треморе регистрировалась в виде набора точек, для которых строились матрицы парных сравнений 15-ти выборок. **Результаты и их обсуждение.** Для каждого испытуемого рассчитаны матрицы таких парных сравнений ТМГ (треморограмм) и ТПГ (теппинграмм). Было установлено: тремор в этих матрицах по числу пар k выборок (они статистически совпадали) не превышает $k_{TR} \leq 5\%$, для теппинга $k_{TP} \leq 12\%$. **Выводы.** Все матрицы для всех испытуемых в итоге показали отсутствие статистической устойчивости выборок ТМГ и ТПГ. Это доказывает гипотезу Н.А. Бернштейна и эффект Еськова-Зинченко. Однако число k_{TP} для ТПГ всегда в 2-3 раза больше, чем число k_{TR} для ТМГ. Это является объективным доказательством различий между теппингом (произвольным движением) и тремором (непроизвольным движением).

Ключевые слова: тремор, теппинг, хаос, эффект Еськова-Зинченко.

W.WEAVER HYPOTHESIS IN VOLUNTARY AND INVOLUNTARY MOVEMENT'S STUDYING

L.S. CEMPALOVA*, T.A. YAKHNO**, E.A. MANINA***, A.P. IGNATENKO***, J.A. ORAZBAEVA***

*Samara State Technical University, Molodogvardeyskaya Str., 244, Samara, 443100, Russia

**Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (IAP RAS)
46 Ul'yanov Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

***Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. In 1947 since N.A. Bernstein put forward the hypothesis of "repetition without repetition" in biomechanics. The problem of identifying the differences between involuntary and voluntary movements arises. It determines **the purpose of our research. Object and methods.** A group of men (aged $\langle T \rangle = 27 \pm 1.8$ y.o) was examined according to tapping (voluntary movement) and tremor (involuntary movement) parameters. The subject's finger movement was recorded as a set of points during tapping and tremor, for which pairwise comparison matrices of 15 samples were constructed. **Results.** For each subject, pairwise comparison matrices of TMG (tremorograms) and TPG (tappingram) were calculated. It was found that the tremor in these matrices according to the pairs number of k samples (they statistically coincided) does not exceed $k_{TR} \leq 5\%$, for tapping $k_{TP} \leq 12\%$. **Conclusions.** All matrices for all subjects ultimately showed the absence of statistical stability of the tremorogram and tappingram samples. This proves the hypothesis of N.A. Bernstein and the Eskov-Zinchenko effect. However, the k_{TP} number for TPG is always 2-3 times higher than the k_{TR} number for TMG. This is objective evidence of the difference between tapping (voluntary movement) and tremor (involuntary movement).

Keywords: tremor, tapping, chaos, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. За последние 50-60 лет неоднократно возникала дискуссия об объективной оценке произвольных и непроизвольных движений в биомеханике [1-3]. Эта проблема еще более обострилась после доказательства гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» [8] и эффекта Еськова-Зинченко (ЭЗ) в виде статистической неустойчивости выборок треморограмм (ТМГ) и теппинграмм (ТПГ). Этот ЭЗ поставил под сомнение дальнейшее использование методов традиционной статистики в биомеханике [4-6,9,13,15,16].

Очевидно, что в свете ЭЗ сейчас необходимо разрабатывать новые методы и модели при описании как произвольных движений (например, ТПГ), так и непроизвольных движений (ТМГ). Это объясняется тем, что любая выборка ТПГ или ТМГ может быть

уникальной, т.е. она имеет разовую информацию (без повторений) в биомеханике [3,6,10,12,14].

Одним из таких перспективных методов оценки движений является метод расчета матриц парных сравнений выборок, описывающих движения. В этом случае в таких матрицах находятся числа k пар (ТПГ или ТМГ), которые могут иметь одну (общую) генеральную совокупность. Оказалось, что эти числа k , могут характеризовать физиологическое состояние испытуемого.

Цель исследования – применение метода расчета матриц для объективной оценки различий ТМГ и ТПГ.

Объекты и методы исследования. Группа мужчин из 15-ти человек (средний возраст $\langle T \rangle = 27 \pm 1,8$ лет) многократно (по 15 раз для каждого

испытываемого) подвергалась регистрации треморограмм (в спокойном состоянии, сидя) и теппинграмм для указательного пальца.

При этом использовался запатентованный регистратор [2] на базе токовых датчиков, который обеспечивал точность регистрации положения пальца по вертикали не менее 0,1 мм ($\Delta x \leq 0,1$ мм). Регистрация ТМГ и ТПГ производилась за интервал времени $\Delta t = 5$ сек., а полученный аналоговый сигнал квантовался (период квантования $\tau = 10$ мсек.) так, что в каждой выборке ТМГ (или ТПГ) было не менее 500 точек (координат $x_i(t)$ положения пальца по вертикали).

Таблица 1

Матрица парного сравнения треморограмм (ТМГ) одного и того же человека, представляющая критерий Вилкоксона (критерий значимости различий $p < 0,05$, число совпадений $k_{TR} = 3$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,22	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,72	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	0,72		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,51	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Таблица 2

Матрица парного сравнения теппинграмм (ТПГ) одного и того же человека, представляющая критерий Вилкоксона (критерий значимости различий $p < 0,05$, число совпадений $k_{TP} = 13$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,28	0,00	0,33	0,00	0,88	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00
2	0,28		0,31	0,00	0,00	0,00	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07
3	0,00	0,31		0,00	0,00	0,00	0,32	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22
4	0,33	0,00	0,00		0,09	0,84	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,09		0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
6	0,88	0,00	0,00	0,84	0,03		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,03	0,00
7	0,01	0,52	0,32	0,00	0,00	0,00		0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34
8	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,01		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04		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	0,76	0,00	0,00
12	0,02	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,26	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76	0,00		0,00	0,00
14	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00		0,00
15	0,00	0,07	0,22	0,00	0,00	0,00	0,34	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Для каждого испытуемого было получено по 15 выборок для ТМГ (и 15 для ТПГ). В итоге, были построены матрицы парных сравнений этих выборок, в которых были определены числа k пар выборок, для которых критерий Вилкоксона p был $p \geq 0,05$. В этом случае такая пара могла иметь одну (общую) генеральную совокупность. Эти пары (k_{TR} для ТМГ и k_{TP} для ТПГ) сравнивались (для каждого испытуемого).

Результаты и их обсуждение. Построение матриц парных сравнений выборок ТМГ показало, что числа k_{TR} пар статистических совпадений выборок для всех 15-ти испытуемых весьма невелики, обычно $k_{TR} \leq 5\%$ (для всех 105-ти независимых пар в каждой матрице). Это доказывает гипотезу Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений». Из всех 105 разных пар сравнения ТМГ доля стохастики крайне мала. Остальные 95% пар не имеют общую генеральную совокупность, т.е. они статистически не совпадают. Это доказывает и эффект Еськова-Зинченко (ЭЭЗ). Для ЭЭЗ мы имеем отсутствие статистической устойчивости выборок, каждая выборка ТМГ уникальна. Подчеркнем, что возможность статистического совпадения пар (подряд зарегистрированных) вообще ничтожна. Вероятность p_{TR}^2 такого совпадения обычно $p_{TR}^2 \leq 0,01$. Любая выборка ТМГ уникальна, а доля стохастики крайне мала [3,6,10,12,14]. Для сравнения мы представляем характерную табл. 1, где число $k_{TR} = 3$, т.е. доля стохастики здесь менее 3%.

Несколько иная картина у нас получается для произвольных движений. В табл. 2 мы представляем характерную матрицу парных сравнений выборок ТПГ. Здесь уже число пар k_{TP} выборок ТПГ, которые могут иметь одну (общую) генеральную совокупность существенно больше, чем число k_{TR} в табл. 1. Обычно величина k_{TP} в 2-3 раза больше, чем для ТМГ.

Такая закономерность характерна для всех матриц ТМГ и ТПГ при их сравнении по параметрам k , т.е. чисел пар выборок для которых критерий Вилкоксона $p \geq 0,05$. Очевидно, что активное вмешательство сознания в выполнении колебательных движений пальца испытуемого (против его непроизвольного дрожания при постуральном треморе, табл. 1) резко изменяет долю стохастики. В ряде матриц k_{TP} доходит до 15% от всех 105-ти пар сравнения выборок ТПГ. Однако в любом случае это все-таки малая величина.

Напомним, что в стохастике статистически сопоставимые выборки получаются при вероятности $p \geq 0,95$. Например, таковы требования для доверительной вероятности, но у нас $p \leq 15\%$ и это весьма малая величина. Отметим, что 15 разных испытуемых (при регистрации их ТМГ или ТПГ) покажут матрицу парных сравнений выборок весьма похожую на табл. 1 (для ТМГ) или табл. 2 (для ТПГ). Иными словами, выборки ТМГ (или ТПГ) разных испытуемых будут статистически не совпадать, т.е. имеем ЭЭЗ (но уже для группы). Фактически – это потеря однородности группы испытуемых [1-6].

Заключение. Любые параметры треморограмм или теппинграмм, как для одного испытуемого в режиме $n = 15$ -ти повторений, так и для группы – показывают статистическую неустойчивость выборок ТМГ (или ТПГ). Сейчас это в биомеханике получило название эффекта Еськова-Зинченко. Фактически

ЭЗ доказывает гипотезу Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» [7,8-11,13-15].

Из-за ЭЗ возникает существенная проблема анализа ТМГ и ТПГ в рамках стохастики. Как можно зарегистрировать изменение в состоянии НМС, если в неизменном физиологическом состоянии (при повторных измерениях) выборки ТМГ или ТПГ непрерывно и хаотически изменяются? Для выхода из этой сложной ситуации предлагается рассчитывать матрицы парных сравнений выборок. Оказалось, что число k_{TR} пар выборок (с критерием Вилкоксона $p \geq 0,05$) для ТМГ всегда меньше, чем k_{TR} для теппинга.

Сознание человека при выполнении произвольных движений увеличивает долю стохастики ($k_{TR} > k_{TR}$). Однако, в любом случае статистический хаос параметров ТМГ и ТПГ всегда превалирует над стохастикой. Все выборки уникальны, а возможность совпадение соседних выборок (подряд регистрируемых) крайне мала ($p_{TR} \leq 0,01$, $p_{TP} \leq 0,02$). Все это ограничивает возможности дальнейшего применения стохастики в оценке организации движений и физиологии НМС в целом. Необходимы новые модели и новые методы анализа движений.

Литература / References

1. Галкин В.А., Еськов В.В., Пятин В.Ф., Кирасирова Л.А., Кульчицкий В.А. Существует ли стохастическая устойчивость выборок в нейронауках? // Новости медико-биологических наук. 2020. Т. 20, №3. С. 126–132 / Galkin VA, Es'kov VV, Pyatin VF, Kirasirova LA, Kul'chitskiy VA. Sushchestvuet li stokhasticheskaya ustoychivost' vyborok v neuro-naukakh? [Is there a stochastic stability of samples in the neuro-sciences?]. Novosti mediko-biologicheskikh nauk. 2020;20(3):126-32. Russian.
2. Еськов В.В. Многоканальное устройство для регистрации треморограмм. Свидетельство на полезную модель № 18625. Москва, 2001 / Eskov VV. Mnogokanal'noye ustroystvo dlya registratsii tremorogram [Multichannel device for recording tremorograms]. Svidetel'stvo na poleznuyu model' № 18625. Moscow; 2001.
3. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. 248 с. / Es'kov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Mel'nikova EG. Rol' khaosa v regul'yatsii fiziologicheskikh funktsiy organizma [The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body]. Edited by AA Khadartseva. Samara: OOO «Porto-print»; 2020. Russian.
4. Еськов В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под. ред. член-корр. РАН, д.биол.н., профессора Г.С. Розенберга. Самара: Издательство ООО «Порто-принт», 2020. 144 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizatsiya dvizheniy: stokhastika ili khaos? Pod. red. chlen-korr. RAN, d.biol.n., professora G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastics or chaos?]. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biology, Professor G.S. Rosenberg]. Samara: Izdatel'stvo OOO «Porto-print»; 2020. Russian.
5. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Башкатова Ю.В. Медицинская и биологическая кибернетика: перспективы развития // Успехи кибернетики. 2020. Т.1, №1. С. 64–72 / Es'kov VM, Pyatin VF, Bashkatova YuV. Meditsinskaya i biologicheskaya kibernetika: perspektivy razvitiya [medical and biological cybernetics: development prospects]. Uspekhi kibernetiki. 2020;1(1):64-72. Russian.

6. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденеева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // Архив клинической медицины. 2020. Т. 29, №3. С. 211–216 / Es'kov VV, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvintseva AYU. Problema standartov v meditsine i fiziologii [The problem of standards in medicine and physiology]. Arkhiv klinicheskoy meditsiny. 2020;29(3):211-6. Russian.

7. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 120–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prochorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoy neustoychivosti vyborok v fiziologii [The possibilities of modeling stochastic instability samples in physiology]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:120-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.

8. Bernstein N.A. The coordination and regulation of movements. Oxford, New York, Pergamon Press, 1967. 196 p. / Bernstein NA. The coordination and regulation of movements. Oxford, New York, Pergamon Press; 1967.

9. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina J.V., Gavrilenko T.V. The evolution of the chaotic dynamics of collective modes as a method for the behavioral description of living systems // Moscow university physics bulletin. 2016. Vol. 71(2). P. 143–154 / Eskov VM, Eskov VV, Vochmina JV, Gavrilenko TV. The evolution of the chaotic dynamics of collective modes as a method for the behavioral description of living systems. Moscow university physics bulletin. 2016;71(2):143-54.

10. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow university physics bulletin. 2017. Vol. 72(3). P. 309–317 / Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow university physics bulletin. 2017;72(3):309-17.

11. Eskov V.M., Gudkov A.B., Filatov M.A., Eskov V.V. Principles of homeostatic regulation of functions in human ecology // Human Ecology. 2019. №10. P. 41–49 / Eskov VM, Gudkov AB, Filatov MA, Eskov VV. Principles of homeostatic regulation of functions in human ecology. Human Ecology. 2019;10:41-9.

12. Eskov V.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K., Vochmina Y.V. Classification of Uncertainties in Modeling of Complex Biological Systems // Moscow university physics bulletin. 2019. Vol. 74(1). P. 57–63 / Eskov VV, Filatova DY, Ilyashenko LK, Vochmina YV. Classification of Uncertainties in Modeling of Complex Biological Systems. Moscow university physics bulletin. 2019;74(1):57-63.

13. Khadartseva K.A., Filatov M.A., Melnikova E.G. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North // Human Ecology. 2020. №7. P. 27–31 / Khadartseva KA, Filatov MA, Melnikova EG. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North. Human Ecology. 2020;7:27-31.

14. 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, N. 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.

15. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 167(4). P. 419–423 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;167(4):419-23.

16. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Ilyashenko L.K., Kitagina K.Yu. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 168(7). P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Ilyashenko LK, Kitagina KYu. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;168(7):5-9.

Библиографическая ссылка:

Чемпалова Л.С., Яхно Т.А., Манина Е.А., Игнатенко А.П., Оразбаева Ж.А. Гипотеза W. Weaver при изучении произвольных и непроизвольных движений // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 75–77. DOI: 10.24411/1609-2163-2021-1-75-77.

Bibliographic reference:

Chempalova LS, Yakhno TA, Manina EA, Ignatenko AP, Orazbaeva JA. Weaver pri izuchenii proizvol'nykh i neproizvol'nykh dvizheniy [W. Weaver hypothesis in voluntary and involuntary movement's studying]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:75-77. DOI: 10.24411/1609-2163-2021-1-75-77. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79

СИСТЕМНЫЙ АППАРАТНЫЙ МОНИТОРИНГ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ СТРЕССЕ (краткое сообщение)

А.А. АНТОНОВ*, А.Р. ТОКАРЕВ**

*ГОУ ДПО РМАПО, Баррикадная ул., д. 2/1с1, г. Москва, 123242, Россия

**ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. В сообщении акцентировано внимание на необходимости использования программно-аппаратных комплексов для оценки функционального состояния организма. Подчеркнута целесообразность использования программно-аппаратных комплексов в автоматическом режиме для мониторинга основных жизненных показателей, в том числе их возрастных изменений. Для этих целей используется программно-аппаратный комплекс «Симона-111», представляющий свыше 100 различных показателей в их взаимосвязи. Эти показатели были дополнены индексом стрессоустойчивости. Для купирования проявлений стресса использовалась транскраниальная электростимуляция. Приведена структура антистрессового центра с диагностическим и лечебным блоками. Наблюдались 14 человека основной и 18 – контрольной группы, диагностика осуществлялась программно-аппаратным комплексом «Симона-111», оценка психологического статуса до и после коррекции проявлений стресса осуществлялась по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS). Коррекция проводилась на аппарате Трансаир-03. Лечение стресса с помощью ТЭС (мужчин и женщин) привело к снижению активности сердечно-сосудистой системы, гиперсимпатикотонии и уровня стресса, а также улучшило функциональное состояние организма и стрессоустойчивость.

Ключевые слова: программно-аппаратный комплекс, функциональное состояние организма, транскраниальная электростимуляция.

SYSTEM HARDWARE MONITORING IN STRESS WITH THE HARDWARE SOFTWARE UNIT (short report)

A.A. ANTONOV*, A.R. TOKAREV**

*FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Barrikadnaya Str., 2 / 1s1, Moscow, 123242, Russia

**FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The report focuses on the need to use hardware and software systems to assess the functional state of the body. It emphasizes the expediency of using software and hardware systems in an automatic mode for monitoring basic vital signs, including their age-related changes. For these purposes, the software and hardware complex "Simona-111" is used, representing over 100 different indicators in their relationship. These indicators were supplemented by the stress resistance index. To relieve stress manifestations, transcranial electrical stimulation was used. The structure of an anti-stress center with diagnostic and treatment blocks is presented. 14 people of the main and 18 - of the control group were observed. The diagnostics was carried out by the hardware-software complex "Simona-111", the assessment of psychological status before and after correction of stress manifestations was according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The correction was conducted using the Transair-03 apparatus. Treatment of stress with transcranial electrical stimulation (men and women) led to a decrease in the activity of the cardiovascular system, hypersympathicotonia and stress levels, and also improved the functional state of the body and stress resistance.

Keywords: hardware and software complex, functional state of the body, transcranial electrical stimulation.

Введение. Оценка общего функционального состояния организма (ФСО) в настоящее время невозможно без использования программно-аппаратных комплексов (ПАК), используемых в автоматическом режиме для мониторинга основных жизненных показателей, включая их возрастные изменения, в том числе сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Использование ПАК обусловлено потребностями клинической, спортивной и военной медицины, необходимостью проведения фармакодинамических исследований, а также различных электромагнитных воздействий с лечебной целью, в частности, транскраниальной электростимуляцией (ТЭС).

Важным представляется использование ПАК в диагностике различных степеней экзогенного и эндогенного стресса, лежащего в основе увеличения соматической заболеваемости, особенно в результате

пандемии COVID-19 [2,4-6]. Для оценки эффективности коррекции проявлений стресса широко используется ПАК «Симона-111», отражающий более 100 различных показателей в их взаимосвязи. Нашим патентом на изобретение эти показатели были дополнены индексом стрессоустойчивости [3].

Цель краткого сообщения: показать возможности использования ПАК «Симона-111» в условиях организации антистрессового центра для контроля эффективности лечения стресса транскраниальной электростимуляцией.

Материалы и методы исследования. Создана организационная структура – «Центр антистресса» в рамках научно-образовательного центра (НОЦ) медицинского института Тульского государственного университета. Диагностический блок центра представлен ПАК «Симона-111», аппаратами для ТЭС – ТЭС-03, Трансаир-03, Трансаир-04.

Под наблюдением находилось 32 человека (15 женщин и 17 мужчин в возрасте от 46 до 65 лет), в основную группу, получавшую ТЭС, вошло 14 человек. Всем проведена оценка психологического статуса до и после лечения. В контрольной группе (18 человек) – на фоне лечения седативными средствами (новопассит, валериана и др.) – также проведено изучение психологического статуса. Лечение в течение 15 дней.

Оценка психологического статуса до и после коррекции проявлений психоэмоционального стресса осуществлялась по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS), определяли HADS-A (от англ. *Anxiety* – тревога) и HADS-B (от англ. *Depression* – депрессия), по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение), по индексу межсистемной согласованности сердечнососудистой и респираторной систем (индексу Хильдебрандта). Тестирование по методике Спилбергера-Ханина проводилось с применением двух бланков: один бланк для измерения показателей ситуативной тревожности, а второй – для измерения уровня личностной тревожности.

Результаты и их обсуждение. Субъективные ощущения обследуемых основной группы заключались в улучшении сна, уменьшении страхов, тревоги, беспокойства, тахикардии, потливости, нормализации артериального давления. В контрольной группе (на седативной терапии) время достижения субъективного улучшения было большим. Это отразилось при оценке психологического статуса до и после лечения (табл.).

Таблица

Оценка психологического статуса в основной группе через 15 дней лечения ($n=32$, $M \pm m$)

Показатели	До ТЭС	После ТЭС	p
Индекс Хильдебрандта	5,16 $\pm$ 0,47	7,75 $\pm$ 1,86	<0,05
Личностная тревожность в баллах	31,10 $\pm$ 0,63	21,76 $\pm$ 0,32	<0,05
Реактивная тревожность в баллах	32,40 $\pm$ 0,45	24,32 $\pm$ 0,52	<0,05
Индекс САН в баллах	4,16 $\pm$ 0,06	6,11 $\pm$ 0,05	<0,05
HADS-A в баллах	7,92 $\pm$ 1,70	5,40 $\pm$ 0,13	<0,05
HADS-B в баллах	6,04 $\pm$ 0,12	3,14 $\pm$ 0,02	<0,05

Оценка эффективности коррекции проявлений стресса осуществлялась с использованием ПАК «Симона-111» по всем показателям.

Было установлено, что лечение стресса с помощью ТЭС (мужчин и женщин) привело к снижению активности CCC, гиперсимпатикотонии и уровня стресса, а также улучшило ФСО и стрессоустойчивость. Использование ТЭС у мужчин и женщин привело к нормализации стрессассоциированных нару-

шений гемодинамики, снижению гиперсимпатикотонии, уровня стресса и количества психосоматических жалоб, улучшению самочувствия, ФСО и стрессоустойчивости. При этом также был нормализован показатель стрессоустойчивости.

Заключение. Лечение стресса с помощью ТЭС (мужчин и женщин) привело к снижению активности CCC, гиперсимпатикотонии и уровня стресса, а также улучшило ФСО и стрессоустойчивость.

Литература / References

1. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Ильяшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3 (309). С. 48–51 / Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Avtomatizatsiya diagnostiki vozrastnykh izmeneniy parametrov serdечно-sosudistoy sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. Meditsinskaya tekhnika. 2018;3(309):48-51. Russian.
2. Токарев А.Р. Возможности аппаратно-программного метода выявления психосоматических расстройств у инженерно-технических работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-5.pdf> (дата обращения: 03.07.2018) / Tokarev AR. Vozmozhnosti apparatno-programmnogo metoda vyavleniya psichosomaticeskikh rasstroystv u inzhenerno-tekhnicheskikh rabotnikov [Opportunities of the hardware-program method of detection psychosomatic disorders in engineering and technical workers]. Journal of New Medical Technologies, eEdition. 2018 [cited 2018 Jun 03];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-5.pdf>.
3. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение 2742161 С1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020 / Tokarev AR, Antonov AA, Khadartsev AA; inventors. Spособ diagnostiki stressoustoychivosti [Method for diagnosing stress resistance]. Russian Federation patent RU 2742161; 2021. Russian.
4. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-26. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf> (дата обращения: 15.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719 / Tokarev AR, Khadartsev AA. Apparato-programmnyy metod vyavleniya professional'nogo stressa i vozmozhnost' ego korrektsii metodom transkrani-al'noy ehlektrostimulyacii (kratkoe soobshchenie) [Hardware-software method of professional stress detection and the possibility of its correction by transcranial electrical stimulation (short message)]. Journal of New Medical Technologies, eEdition. 2017[cited 2017 Dec 15];4[about 7 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719. Russian.
5. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Профессиональный стресс (механизмы развития, диагностика и коррекция проявлений). Тула, 2020 / Khadartsev AA, Tokarev AR. Professional'nyy stress (mekhanizmy razvitiya, diagnostika i korrektsiya proyavleniy) [Occupational stress (mechanisms of development, diagnosis and correction of manifestations)]. Tula; 2020. Russian.
6. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Трефилова И.Л. Профессиональный стресс у преподавателей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26. № 4. С. 122–128 / Khadartsev AA, Tokarev AR, Trefilova IL. Professional'nyy stress u prepodavateley (obzor literatury) [Professional stress at teachers (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;4:122-128. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16586. Russian.

Библиографическая ссылка:

Антонов А.А., Токарев А.Р. Системный аппаратный мониторинг с помощью программно-аппаратного комплекса при стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 78–79. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79.

Bibliographic reference:

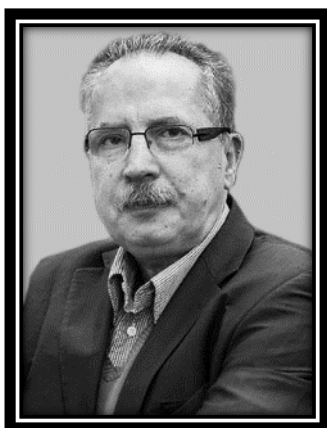
Antonov AA, Tokarev AR. Sistemnyy apparatnyy monitoring s pomoshch'yu programmno-apparatnogo kompleksa pri stresse (kratkoe soobshchenie) [System hardware monitoring in stress with the hardware software unit (short report)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:78-79. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES



ХУЧИНСКИЙ ТАДЕУШ
(1949-2021)

Член (академик) Европейской академии естественных наук, доктор педагогических наук, профессор.

Родился 23.01.1949 г. в г. Бытома.

Тренер класса чемпионов по баскетболу.

Защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Экспериментальные исследования отбора и набора мальчиков в баскетбол», затем — докторскую диссертацию в Санкт-Петербурге на основе личного 25-летнего опыта тренерской работы. Из них 18 лет — в национальной женской сборной команде баскетболисток, проведя 396 матчей, завоевав серебро Европы и бронзовую медаль чемпионата мира, участвуя в десяти финалах чемпионата Европы. С 1976 по 2000 г. руководил профессиональными женскими и мужскими командами по баскетболу и завоевал все медали чемпионата Польши (некоторые неоднократно), участвовал в 1860 матчах в лиге профессионалов. Возглавлял сборную Польши в трёх предолимпийских турнирах: Куба — 1984 г., Малайзия — 1988 г. Испания — 1992 г. Всего на протяжении своей тренерской карьеры на высшем уровне провел 2256 матчей. Участвовал в 10 финалах чемпионата Европы. Несколько лет проводил научно-исследовательскую работу в AWFIS доцентом Кошалинского технологического университета, в Катовицах, Гданьске и Варшаве. Опубликовал 27 монографий, учебных пособий и более 80 научных статей. В 2012 г. издал монографию «Психосоциальная обусловленность оптимальной спортивной подготовки в олимпизме». Вице-президент PZKOSZ, третий семестр является членом Комитета тренеров ФИБА и директором баскетбольного учебного центра. Член Комиссии по профессиональному спорту Министерства спорта Польши, дисциплинарной комиссии и Комитета по аккредитации Министерства науки и высшего образования, ректор AWFIS в Гданьске и EWS в Сопоте. Министром спорта назначен в научный совет Института спорта. Иностраный член редакционного совета периодического теоретического и научно-практического журнала «Вестник новых медицинских технологий» (г. Тула, РФ).

Награжден Крестом Кавалера ордена Возрождения Польши, медалью Федерации питербаскета Санкт-Петербурга «За вклад в развитие питербаскета». Вице-председатель секции ЕАЕН «Питербаскет как система оздоровления нации». По его инициативе в мае 2012 г. в Гданьске на площади возле «Эргоарены», в рамках традиционного Балтийского кубка по стритболу, состоялся турнир по питербаскету (*trzy kosze*) и питербаскет-валиду среди учеников старших классов и лиц с физическими недостатками из городов Констанчина, Гданьска, Варшавы и Олынтына. На специально оборудованных площадках питербаскета соревновались более 450 участников. Соревнования проходили по питербаскету и питербаскет-валиду и вызвали большой общественный резонанс в СМИ и у спортивной общественности Польши. Организатором проведения данных соревнований является автор новой игры профессор А.А. Несмеянов из Санкт-Петербурга, а также Тадеуш Хучинский, а реализовали идею Анджей и Аннета Квасьневские, Кароль Шиманьчак. В дни соревнований и после окончания турнира появились статьи о питербаскете в местных газетах, сюжеты на многих интернет-сайтах и телевидении. Обсуждалась новая игра, привезённая из России, родственная баскетболу и стритболу, дальнейшая концепция развития питербаскета в Польше. Важным событием этого времени была проходившая лицензионная конференция тренеров по баскетболу в Катовицах. В ней участвовали более 360 тренеров всех воеводств. На конференции профессор Хучинский прочитал лекцию на тему нового психосоциального способа формирования и совершенствования спортсмена и команды в баскетболе. Значительная часть его лекции была посвящена питербаскету: докладчик подчеркнул, что игра, сохраняя все основные требования классического баскетбола, основанная на характерном движении с мячом и без мяча по кругу с большим числом передач и возможных атак по трём кольцам, обладает определённой ценностью и имеет свои очевидные преимущества перед играми 3×3 и 1×1. Профессор Т. Хучинский информировал участников конференции о предстоящих турнирах по питербаскету (*trzy kosze*) в Польше и призвал всех присутствующих организовать подготовку к ним в своих воеводствах. Вместе с Анджеем и Аннетой Квасьневскими ему удалось организовать серию турниров по питербаскету в фанзонах г. Гданьска для активного отдыха многочисленных болельщиков, прибывших из разных стран на Чемпионат Европы по футболу (Евро-2012). Является инициатором регистрации Федерации питербаскета Польши, ему принадлежит идея создания Лиги питербаскета Европы. Совместно с магистром физической культуры Томашем Вильчевским разработал и внедрил «Образовательно-иллюстративный комплект основ техники в виде спорта баскетбол и его спортивных дисциплин *trzy kosze* (питербаскет)», предназначенный для тренеров, работающих с детьми дошкольного возраста и учащихся образовательных школ, студентов и любителей баскетбола (работа выполнена совместно с профессором А.А. Несмеяновым под эгидой и патронажем ЕАЕН и представляет собой инновационный учебный материал, в котором заложена программа десятилетнего систематического обучения игре с мячом от основ техники игры в баскетбол до её совершенства). Автор научного открытия «Закономерность согласованного развития неврологической, скелетной и мышечной систем организма при комплексном опосредованном воздействии на сенсомоторную организацию структур головного мозга и их функциональных уровней».

Редакционная коллегия журнала «Вестник новых медицинских технологий»
выражает соболезнование родным и близким Тадеуша Хучинского

К статье авторов: **Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А.**
«Бактериальный вагиноз (обзор литературы)»
(С. 14–21)

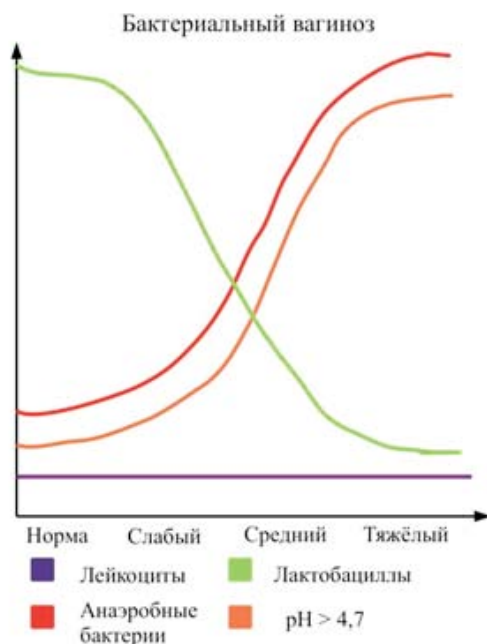


Таблица 1

Интерпретация результатов теста «Флороценоз-Бактериальный вагиноз» в зависимости от соотношения выявленных бактерий

БВ отсутствует	БВ	Промежуточный тип микрофлоры	Дисбиоз неутонченной этиологии	Обозначения
				общее количество бактерий Lactobacillus spp. G. vaginalis + A. vaginae

Рис. Соотношение показателей при бактериальном вагинозе

К статье авторов: **Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А.**
«Дигидрокверцетин и тролокс как ингибиторы липопероксидазной активности комплекса цитохрома С с кардиолипином»
(С. 69–71)

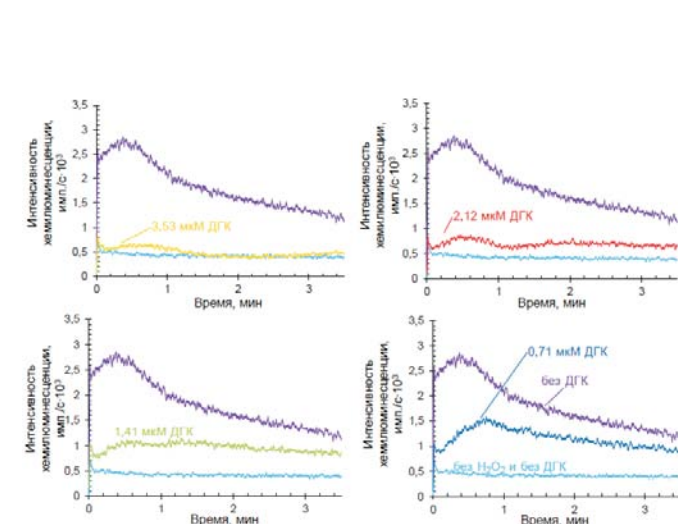


Рис. 1. Подавление липопероксидазной активности ЦитС-КЛ дигидрокверцетином. ЦитС – 10 мкМ, бычий кардиолипин – 600 мкМ, H₂O₂ – 500 мкМ, coumarin-334 – 25 мкМ. Светло-голубые кривые – контроль без перекиси водорода, фиолетовые кривые – без дигидрокверцетина. Остальные кривые – ХЛ при различных концентрациях ДГК

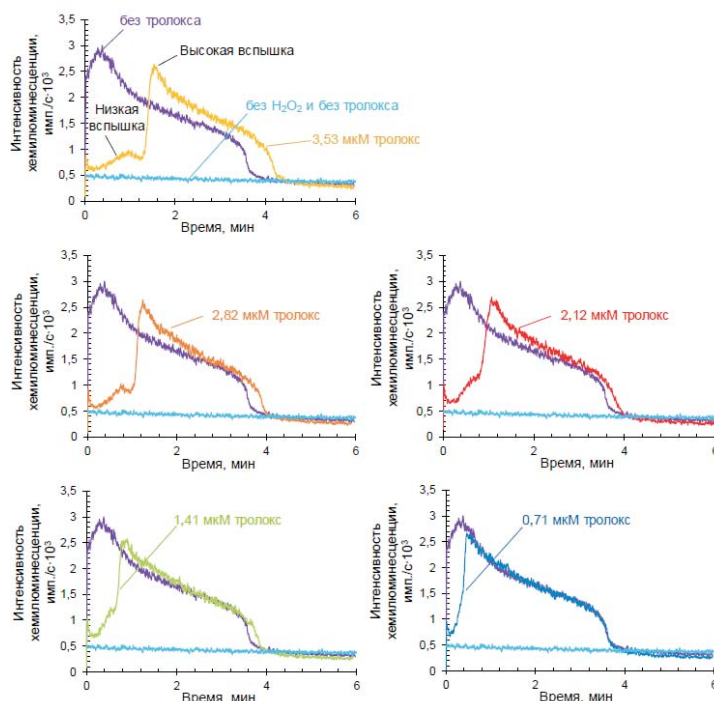


Рис. 3. Влияние тролокса на липопероксидазную функцию ЦитС-КЛ. ЦитС – 10 мкМ, бычий кардиолипин – 600 мкМ, H₂O₂ – 500 мкМ, coumarin-334 – 25 мкМ. Светло-голубые кривые – контроль без перекиси водорода, фиолетовые кривые – контроль без тролокса. Остальные кривые – ХЛ при различных концентрациях тролокса в системе

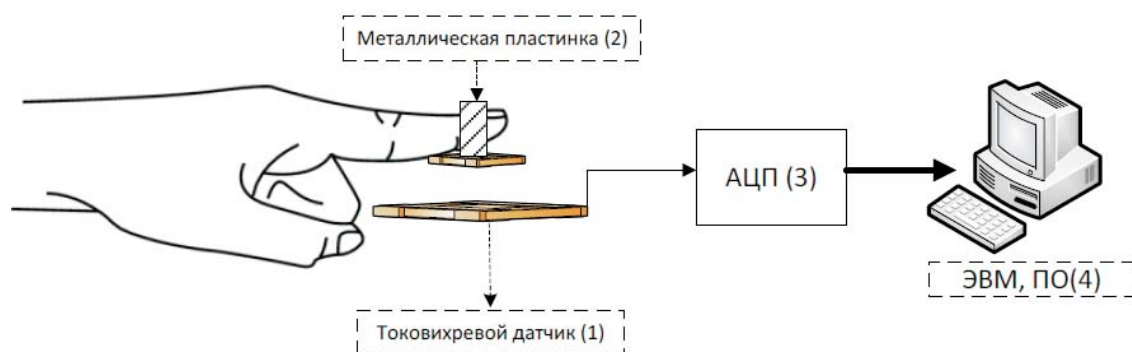


Рис. 1. Схема биоизмерительного комплекса регистрации тремора и теппинга

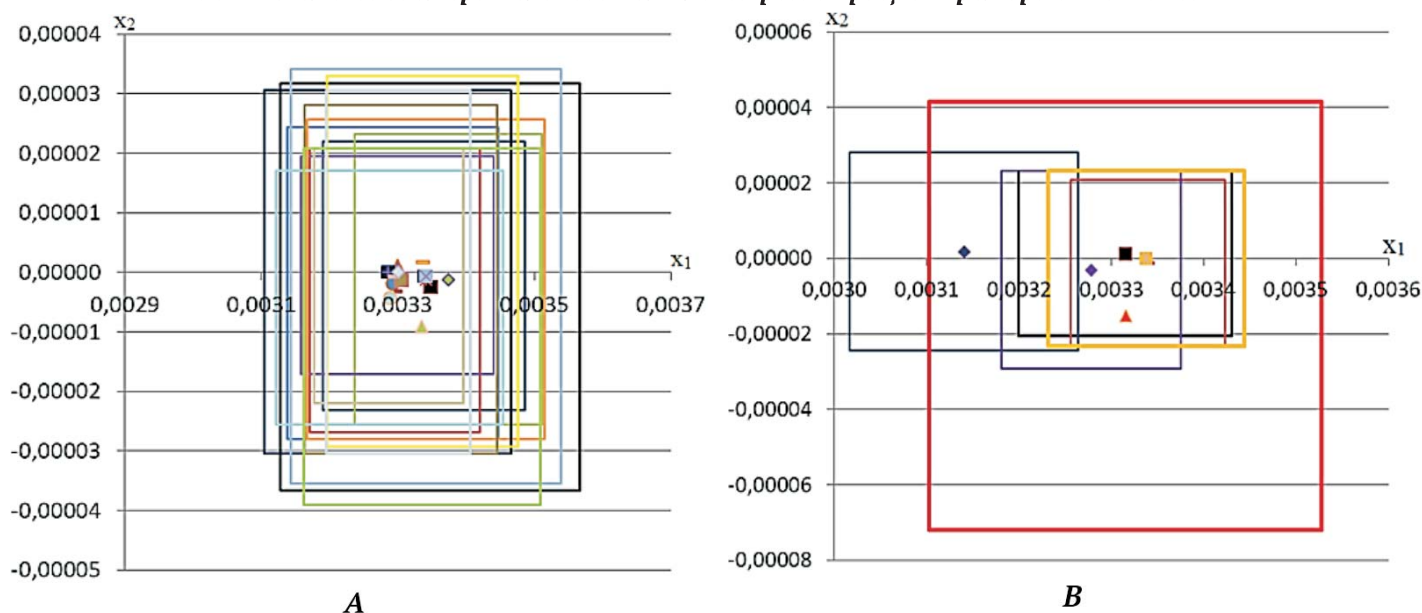


Рис. 2. Ограниченные области КА и их центры для фазовых траекторий треморограмм одного испытуемого, полученные в режиме многократных повторов: А – 15-ть однородных выборок; В – 6-ть квазиаттракторов, два из которых не удовлетворяют критерию однородности распределения микрочастиц железа у мышей с перевитой саркомой Льюиса. А – общий вид, обзорная картина

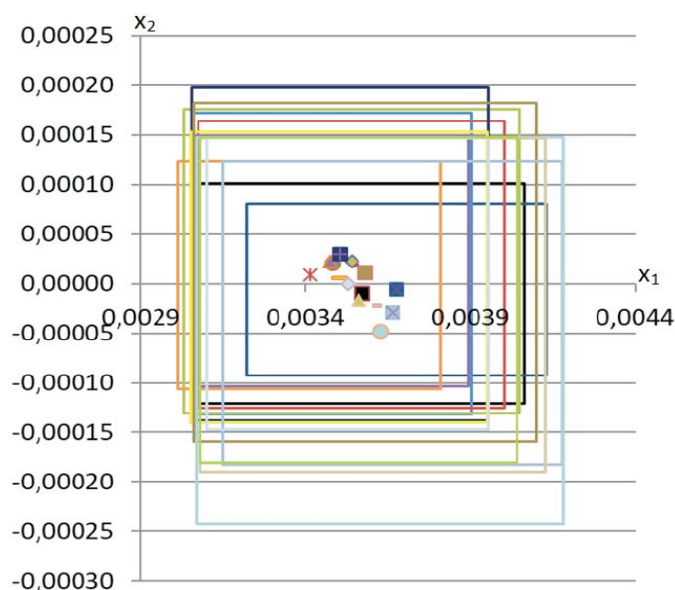


Рис. 3. Ограниченные области КА и их центры для фазовых траекторий теппинграмм одного испытуемого, полученные в режиме многократных повторов измерений