

# ВЕСТНИК

*новых медицинских технологий*

*JOURNAL OF NEW MEDICAL  
TECHNOLOGIES*

**№ 2**

*Я направлю  
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**

**Июнь, 2021  
June, 2021**



# Юбиляру 50



**ИВАНОВ ДЕНИС ВИКТОРОВИЧ** родился 28 марта 1971 года в г. Москва.

Доктор медицинских наук (2011 г.).

В 1989–1995 гг. – учёба в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

В 1996–1998 гг. – начальник хирургического отделения 89-й поликлиники ВМФ (Москва).

В 1998–1999 гг. – хирург Московской городской клинической больницы № 5 (Святителя Алексия).

В 1999 г. окончил Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ – защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, тема: «Влияние общего охлаждения на реологические показатели крови и их коррекция с помощью полиэтиленоксидов с молекулярной массой 400 и 1500» и Российскую медицинскую академию постдипломного образования (специализация – эндоскопия).

В 2000–2004 гг. – эндоскопист Московской городской клинической больницы № 4.

В 2004 г. – заместитель главного врача по лечебной работе медицинского центра ООО «Свис Эстетик».

В 2004–2005 гг. – директор по развитию ООО «Центр Медико-Биологических Технологий» (Москва).

В 2005 г. окончил Российскую медицинскую академию постдипломного образования (профессиональная переподготовка – организация здравоохранения и общественное здоровье); дипломная работа на тему: «Организация специализированной медицинской помощи с применением клеточных технологий в РФ».

В 2005–2006 г. – ассистент кафедры военно-полевой и военно-морской хирургии ГИУВ МО РФ.

В 2006 г. – заведующий лабораторией клеточных технологий ГУП НИИ НМТ.

В 2009–2017 г. – директор НИИ НМТ.

В 2010 г. – повышение квалификации на кафедре Организация здравоохранения и общественное здоровье Российской медицинской академии постдипломного образования.

В 2011 г. – защита докторской диссертации на тему: «Клиническая эффективность восстановительного лечения при использовании клеточных технологий».

В 2015 г. – повышение квалификации на кафедре «Организация здравоохранения и Общественное Здоровье» ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

В 2018 г. профессиональная переподготовка – «Терапия», «Общая врачебная практика (семейная медицина)» в Университете профессиональных стандартов.

В 2018 г. профессиональная переподготовка по программе «Физиотерапия» в ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

С 2012 г. – по настоящее время профессор кафедры «Общая патология» медицинского института ТулГУ.

Член-корреспондент Академии медико-технических наук (2013 г.); академик Европейской Академии Естественных Наук (Германия, Ганновер) (2017 г.); член-корреспондент Российской Академии Естествознания (2018 г.).

Автор более 153 научных статей (из них 103 – в РИНЦ), 2 монографии, 3 методических пособия, 2 патента. Индекс Хирша (по данным РИНЦ) – 14.

Награжден знаком Почётный изобретатель Академии медико-технических наук; Почётное звание «Заслуженный деятель науки и образования» (РАЕ).

**Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему многих лет плодотворной научной и практической деятельности, здоровья и благополучия.**

DOI 10.24412/1609-2163

# ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2021

Индекс 72895  
Объединенного  
Каталога  
«Пресса России»

Том 28, № 2, 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 25.06.2021.

Дата выхода в свет 30.06.2021.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000 Заказ 129у

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);

Китиашвили Иракий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);

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

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

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

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

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

Мальгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);

Маришко 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);

Хабаров Сергей Вячеславович – д.м.н., проф., (Тула);

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);

Зурнаджьянц 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 Умматович – 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, № 2, 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);  
Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);  
Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);  
Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);  
Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);  
Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);  
Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);  
Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);  
Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);  
Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);  
Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);  
Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);  
Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);  
Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);  
Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);  
Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);  
Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);  
Maryiko 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);  
Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);  
Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);  
Khrinin 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);  
Zurnadzhyantch 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 I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

- К.Г. Томаева.** Прогноз преждевременных родов у женщин с учетом типа телосложения 5
- О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, З.А. Филиппова, В.Н. Калаев, Е.А. Калаева, А.В. Ларина.** Микроядерный тест в десневом эпителии у лиц с хроническим пародонтитом 10
- А.А. Гарманова, А.М. Морозов, О.В. Пельтихина, Е.А. Соболев, Ю.Е. Минакова.** Анализ осведомленности населения различных регионов России о первых симптомах инсульта 15
- Н.С. Бофанова, Н.В. Артюшина, Ю.Е. Долгова, Е.В. Алехина.** Стабилотренинг в реабилитации пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы 21
- Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова.** Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением 25
- В.А. Попова, В.В. Жуков, А.А. Кожин, О.З. Пузикова.** Этиологические аспекты гипопункции щитовидной железы у детей из групп экологического риска и их комплексная терапия 29
- А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, Л.В. Жилыева, Е.С. Мишина.** Выбор оптимальной основы для комбинации с бензалкония хлоридом для лечения гнойных ран (экспериментальное исследование) 35
- А.В. Яцук, К.А. Сиволапов.** Основные факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения педагогов, страдающих патологией височно-нижнечелюстного сустава 40
- О.Е. Баксанский, О.Г. Сафоничева.** Синдром эмоционального выгорания. взгляд психолога и невролога (обзор литературы) 45
- Ж.В. Вечеркина, А.Н. Морозов, А.А. Смолина, Н.В. Морозов, Т.П. Калиниченко.** Деонтологические аспекты в ортопедической стоматологической практике 58
- С.В. Микляев, А.В. Сущенко, О.М. Леонова, О.В. Улитина, Е.С. Афонина.** Современные представления об антиноцицептивной системе при эндодонтическом лечении 64

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

- М.М. Лапкин, А.В. Шулькин, П.А. Кулагин, А.С. Есенина, С.Г. Гуржин, В.И. Жулев, М.Б. Каплан, А.В. Шуляков.** Влияния магнитного поля, формируемого ячейками экспериментальной установки хрономагнитотерапии РелаксМаг», на течение асептического воспаления нижних конечностей у лабораторных крыс 68

**В.В. Яснецов, Д.Е. Каурова, С.Я. Скачилова, Е.Ю. Берсенева.** Действие нового производного никотиновой кислоты при ишемии головного мозга у животных 75

**А.А. Ислаев, В.Б. Брин.** Эффекты ацизола на фоне сочетания свинцовой интоксикации и глицириновой нефропатии 79

**Д.Х. Оганесян, В.Б. Брин.** Экспериментальная профилактика мелатонином и малыми дозами цинка нарушений гомеостаза кальция при интоксикации кобальтом 84

**Л.Г. Агасаров, Э.С. Саакян.** Оптимизация локальной медикаментозной стимуляции при дорсопатиях 89

**А.А. Хадарцев, Г.Т. Сухих, В.В. Платонов, М.В. Волочаева, В.А. Дунаев, Ф.С. Датиева.** Адсорбционная Жидкостная Хроматография Хлороформного Элюата Этанольного Экстракта Зелёных Грецких Орехов+Листья (*Juglans Regia L.*, Семейство Ореховые – *Juglandaceae*) (сообщение III) 93

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

**М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ч. Кайлаш, Ю.Н. Ликарь, Н.В. Матвеев, С.П. Щелькалина.** Разработка алгоритмов для дифференциальной диагностики гистологического типа нейробластомы на основе компьютерного анализа параметров лабораторных и инструментальных исследований 97

**Д.Б. Егоров, С.Д. Захаров.** Результаты проверки адекватности математической модели прогнозирования общественно опасных действий психически больных 103

**Т.Х. Мамедов, А.Н. Наркевич.** Распознавание признаков диабетической ретинопатии с применением классификационных математических моделей 107

**Г.В. Газя, В.В. Еськов, Н.Ф. Стратан, Ю.В. Салимова, Ю.С. Игнатенко.** Использование искусственных нейросетей в промышленной экологии 111

**В.М. Еськов, В.А. Галкин, О.Е. Филатова.** Великие проблемы Гинзбурга и биомедицинские науки 115

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

CONTENTS	Page		
<b>SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)</b>			
<b>K.G. Tomaeva.</b> Prognosis of preterm birth in women with different somatotypes	5	<b>V.V. Yasnetsov, D.E. Kaurova, S.Ya. Skachilova, E.Yu. Bersenev.</b> The effect of a new nicotinic acid derivative on brain ischemia in animals	75
<b>O.V. Serikova, B.R. Shumilovich, Z.A. Filipova, V.N. Kalaev, E.A. Kalaeva, A.V. Larina.</b> Micronuclear test in the gingival epithelium in patients with chronic periodontitis	10	<b>A.A. Islaev, V.B. Brin.</b> Effects of acyazol on the background of a combination of lead intoxication and glycerine nephropathy	79
<b>A.A. Garmanova, A.M. Morozov, O.V. Peltikhina, E.A. Sobol, Yu.E. Minakova.</b> Analysis of awareness of the population in different regions of russia about the first stroke symptoms by the relevance of inquiries in search systems	15	<b>D.Kh. Oganesyanyan, V.B. Brin.</b> Experimental prevention with melatonin and low doses of zinc of disorders of calcium homeostasis at intoxication with cobalt	84
<b>N.S. Bofanova, N.V. Artyushina, Y. Dolgova, E.V. Alekhina.</b> Stabilotaining in the rehabilitation of patients with consequences of cranial injury	21	<b>L.G. Agasarov, E.S. Sahakyan.</b> Optimization of the local medical stimulation in the dorsopathy	89
<b>Yu.A. Kotova, A.A. Zuiikova.</b> Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with IHD and concomitant obesity	25	<b>A.A. Khadartsev, G.T. Sukhikh, V.V. Platonov, M.V. Volochaeva, V.A. Dunaev, F.S. Datieva.</b> Adsorption liquid chromatography of the chloroform eluate of ethanol extract of green walnces nuts + leaves ( <i>juglans regia</i> L., family nut - juglandacere) (Report III)	93
<b>V.A. Popova, V.V. Zhukov, A.A. Kozhin, O.Z. Puzikova.</b> Hypothyroidism in children from environmentally vulnerable population groups: etiological aspects and combined therapy	29	<b>SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)</b>	
<b>A.Yu. Grigoryan, A.I. Bezhin, T.A. Pankrusheva, L.V. Zhilyaeva, E.S. Mishina.</b> Selection of the optimal basis for combination with benzalkonium chloride for the treatment of purulent wounds (experimental study)	35	<b>M.Y. Yadgarov, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, Ch. Kailash, Yu.N. Likar, N.V. Matveev, S.P. Shchelykalina.</b> Development of algorithms for differential diagnostics of histological type of neuroblastoma based on computer analysis of parameters of laboratory and instrumental studies	97
<b>A.V. Yatsuk, K.A. Sivolapov.</b> The main factors influencing the effectiveness of treatment of teachers suffering from pathology of the temporomandibular joint	40	<b>D.B. Egorov, S.D. Zakharov.</b> Verification of the mathematical model for forecasting of dangerous actions by psychiatric patients	103
<b>O.E. Baksansky, O.G. Safonicheva.</b> Syndrome of emotional burn out. The view of a psychologist and a neurologist (literature review)	45	<b>T.H. Mamedov, A.N. Narkevich.</b> Detection of the signs of diabetic retinopathy using classification mathematical models	107
<b>Zh.V. Vecherkina, A.N. Morozov, A.A. Smolina, N.V. Morozov, T.P. Kalinichenko.</b> Deontological aspects in orthopedic dental practice	58	<b>G.V. Gazya, V.V. Eskov, N.F. Stratan, Yu.V. Salimova, Yu.S. Ignatenko.</b> The use of artificial neural networks in industrial ecology	111
<b>S.V. Miklyaev, A.V. Sushchenko, O.M. Leonova, O.V. Ulitina, E.S. Afonina.</b> Modern ideas about the antinociceptive system in endodontic treatment	64	<b>V.M. Eskov, V.A. Galkin, O.E. Filatova.</b> Bio-medical sciences and ginzburg's great problems	115
<b>SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)</b>		<b>SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES</b>	
<b>M.M. Lapkin, A.V. Shchulkin, P.A. Kulagin, A.S. Esenina, S.G. Gurzhin, V.I. Zhulev, M.B. Kaplan, A.V. Shulyakov.</b> The influence of the magnetic field formed by the cells of the experimental unit of chronomagnetotherapy "RelaxMag" on the course of aseptic inflammation of the lower limbs in laboratory rats	68		

## Раздел I

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

#### Section I

#### CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 611.9, 618.2

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-5-9

#### ПРОГНОЗ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

К.Г. ТОМАЕВА

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362000, Россия, e-mail: tomaevakg@mail.ru

**Аннотация. Цель исследования** – изучить частоту наблюдаемости преждевременных родов у женщин с учетом типа конституции и разработать прогностическую модель наступления данной нозологии. **Материалы и методы исследования.** Обследовали 390 беременных, из них 110 человек имели макросоматотип, 173 – мезо-, а 107 – микросоматотип. Соматометрию женщин проводили по способу Р.Н. Дорохова в сроках беременности, не превышающих 9-10 недель. В общем анализе крови определяли концентрации лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов по известным методикам, а затем рассчитывали лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент. Концентрацию интерлейкина-17 и интерлейкина-33 сыворотки крови определяли спектрофотометрически при помощи методов *ELISA*. **Результаты и их обсуждение.** Преждевременные роды наиболее часто выявлены у представительниц макро- и микросоматотипа, в сравнении с мезосоматотипами ( $p < 0,05$ ). Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент и концентрация ИЛ-17 и ИЛ-33 сыворотки крови были значительно выше в группе беременных с наступившими в последующем преждевременными родами ( $p < 0,05$ ). При помощи множественного регрессионного анализа получена формула для прогноза наступления преждевременных родов у женщин с учетом соматотипа. **Заключение.** Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент, ИЛ-17 и ИЛ-33 сыворотки крови следует относить к маркерам преждевременных родов. Математическая формула позволяет с высокой точностью прогнозировать наступление преждевременных родов у женщин с учетом типа конституции и своевременно предупредить наступление заболевания.

**Ключевые слова:** беременность, преждевременные роды, прогнозирование риска, соматотип.

#### PROGNOSIS OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

K.G. TOMAEVA

North Ossetian state medical Academy, 40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, 362000, Russia. E-mail: tomaevakg@mail.ru

**Abstract. The research purpose** was to study the frequency of preterm birth in women with different somatotypes and to develop a model for predicting the risk of developing of this pathology. **Materials and methods.** We examined 390 pregnant women, 110 of them had the macrosomatotype, 173 – meso-, and 107 – microsomatotype. Somatometry of women was performed according to the method of R.N. Dorokhov in the period of pregnancy no more than 9-10 weeks. In a clinical blood test, the level of white blood cells, lymphocytes and monocytes were determined using known methods, and then the lymphocyte-monocyte ratio was calculated. Serum interleukin-17 and interleukin-33 concentrations were determined spectrophotometrically using ELISA methods. **Results.** Premature birth is most often diagnosed in women macro- and microsomatotype, in comparison with mesosomatotype ( $p < 0.05$ ). The lymphocyte-monocyte ratio and serum IL-17 and IL-33 concentrations were significantly higher in the group of pregnant women with subsequent preterm birth ( $p < 0.05$ ). Using multiple regression analysis, a prognostic model was obtained for predicting the risk of preterm birth in women with different somatotypes. **Conclusions.** The lymphocyte-monocyte ratio, IL-17 and IL-33 of blood serum should be attributed to markers of preterm birth. Using a prognostic model, it is possible to predict the onset of preterm birth in women with different somatotypes and prevent the onset of pathology.

**Keywords:** pregnancy, preterm birth, risk prediction, somatotype.

**Введение.** Воздействие различных заболеваний при беременности зачастую приводит к таким последствиям, как преждевременные роды, что негативно влияет как на плод и новорожденного, так и на организм матери. Одними из факторов риска наступления преждевременных родов являются инфекционно-воспалительные заболевания

различной локализации, нарушения иммунной системы. Преждевременные роды во всем мире продолжают оставаться одной из важных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Так, распространенность преждевременных родов в более чем 80% стран мира составляет от 5 до 10%, а в ряде

стран превышает 10%. Преждевременные роды являются причиной различных акушерских осложнений: аномалий родовой деятельности, акушерских кровотечений, послеродовых инфекционно-септических заболеваний, интранатальной гибели плода. Негативные последствия бывают и со стороны детей, рожденных при преждевременных родах. Так, у них чаще встречаются заболевания нервной системы, пищеварительного тракта, органов дыхания, аллергические реакции, зачастую такие дети оказываются инвалидами, что наносит большой экономический урон как для семьи, так и для всего государства в целом. В современных научных исследованиях все большее внимание уделяется поиску новых предикторов для проведения своевременной профилактики наступления патологических процессов. Учитывая значительное неблагоприятное влияние преждевременных родов на исходы беременности, раннее выявление и профилактика этого клинического состояния имеют основополагающее значение [2,6,13,14].

Имеется много научных исследований, в которых установлена корреляция между конституциональными особенностями и возникновением разных патологических состояний и болезней [7-12]. С целью соматотипирования во многих научных работах в последние десятилетия применяется классификация и методика Р.Н. Дорохова. В работах автора конституция подразделяется на общую и частную. Данная методика применима как для взрослых, так и для детей и подростков, и при оценке морфометрических признаков учитывается не только габаритное варьирование, но и оцениваются компоненты веса и пропорциональное развитие. А термин «соматотип» и «конституция» схожи [3,4].

Научных работ, направленных на выявление корреляции между конституциональными особенностями женщины и наступлением преждевременных родов, недостаточно.

**Цель исследования** – изучить частоту встречаемости преждевременных родов у женщин с учетом типа конституции и разработать прогностическую модель наступления данной нозологии.

**Материалы и методы исследования.** Обследовали 390 беременных. Соматометрию наблюдаемых женщин проводили по способу Р.Н. Дорохова в сроках беременности, не превышающих 9-10 недель. Из наблюдаемых беременных 110 являлись представителями *макросоматотипа* (МаС), 173 – *мезо* (МеС), а 107 – *микросоматотипа* (МиС) [3,4]. В исследование включены беременные женщины в сроке гестации, не превышающем 9-10 недель в момент включения в исследование, с одноплодной беременностью, без тяжелых соматических заболеваний в анамнезе, без анамнестических признаков истмико-

цервикальной недостаточности, после информированного согласия на участие в исследовании.

Изучали клинический анализ крови для определения концентрации лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов по известным методикам [5]. А затем рассчитывали лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент – это отношение концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитов. *Интерлейкин-17* (ИЛ-17) и *интерлейкин-33* (ИЛ-33) сыворотки крови определяли спектрофотометрически при помощи методов *ELISA*, с применением наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» Интерлейкин-17-ИФА-БЕСТ и Интерлейкин-33-ИФА-БЕСТ. В крови, взятой утром натощак в пробирку *Vacutainer* (с наличием активатора свертывания и разделительного геля), определяли концентрацию ИЛ-17 и ИЛ-33 сыворотки крови. Взятую кровь инкубировали в течение 30 минут при +20...+25°C, что соответствует комнатной температуре, в дальнейшем центрифугирование при 3000 об/мин составляло 10 минут.

Для математической обработки данных применялись программы *STATGRAPHICSPlus 5,0* и *SPSS 15,0*. Показатели представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней. Применяли *t*-критерий Стьюдента для выявления различий в группах. Применяли множественный регрессионный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Из наблюдаемых женщин 233 (60%) были первородящими, а 157 (40%) – повторнородящими. Возраст наблюдаемых беременных колебался от 18 до 38 лет (средний возраст 27,5±2,8 лет).

Преждевременные роды наиболее часто выявлены у представительниц макро- и микросоматотипа, в сравнении с мезосоматотипами ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости преждевременных родов у обследованных женщин

Показатель	Соматотип женщин					
	МаС тип (n=110)		МеС тип (n=173)		МиС тип (n=107)	
	n	%	n	%	n	%
Преждевременные роды	12*	10,9	11	6,4	16#	14,9

*Примечание:* \* – различия между МаС и МеС типами статистически достоверны ( $p<0,05$ ); # – различия между МеС и МиС типами статистически достоверны ( $p<0,05$ ); МаС – макросоматический тип; МеС – мезосоматический тип; МиС – микросоматический тип

В наблюдаемых группах лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент и концентрация ИЛ-17 и ИЛ-33 сыворотки крови были значительно выше в группе беременных с наступившими в последующем преждевременными родами ( $p<0,05$ ), причем

такая тенденция наблюдалась как во 2-ом, так и в 3-ем триместре (табл. 2).

самым, участвуют в возникновении оксидантного стресса плаценты, приводя к различным акушерским осложнениям. Таким образом, нарушение регуляции иммунитета является одним из важных факторов возникновения преждевременных родов [15,16].

Таблица 2

Лабораторные показатели у обследованных женщин

Группы	Показатель	Соматотип женщин			
		МаС тип (n=110)	МеС тип (n=173)	МиС тип (n=107)	
22-23 недели беременности					
Беременные, у которых преждевременные роды не наступили	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	6,4 $\pm$ 1,3	6,7 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,6	
	Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,35 $\pm$ 0,8	1,33 $\pm$ 0,7	1,45 $\pm$ 0,8	
	Моноциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,37 $\pm$ 0,15	0,41 $\pm$ 0,18	0,42 $\pm$ 0,19	
	Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент	3,58 $\pm$ 0,3*	3,46 $\pm$ 0,2	3,61 $\pm$ 0,4**	
	ИЛ-17 (в пг/мл)	1,5 $\pm$ 0,05	1,2 $\pm$ 0,06	2,6 $\pm$ 0,08**	
Беременные с наступившими в последующем преждевременными родами	ИЛ-33 (в пг/мл)	6,1 $\pm$ 0,4*	5,3 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,8**	
	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,3 $\pm$ 1,6	7,5 $\pm$ 1,5	8,1 $\pm$ 1,7	
	Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	2,95 $\pm$ 0,9	2,91 $\pm$ 0,8	3,09 $\pm$ 0,9	
	Моноциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,42 $\pm$ 0,17	0,41 $\pm$ 0,18	0,43 $\pm$ 0,19	
	Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент	7,11 $\pm$ 0,5#	6,96 $\pm$ 0,6#	7,21 $\pm$ 0,8**#	
28-29 недель беременности	ИЛ-17 (в пг/мл)	7,8 $\pm$ 0,6#	7,4 $\pm$ 0,7#	8,9 $\pm$ 0,7**#	
	ИЛ-33 (в пг/мл)	48,3 $\pm$ 1,5#	42,4 $\pm$ 1,8#	58,5 $\pm$ 1,7**#	
	Беременные, у которых преждевременные роды не наступили	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,1 $\pm$ 1,8	7,3 $\pm$ 1,7	8,4 $\pm$ 1,8
		Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,52 $\pm$ 0,7	1,48 $\pm$ 0,6	1,55 $\pm$ 0,6
		Моноциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,39 $\pm$ 0,12	0,42 $\pm$ 0,14	0,43 $\pm$ 0,15
Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент		3,79 $\pm$ 0,4	3,58 $\pm$ 0,3	3,77 $\pm$ 0,5**	
ИЛ-17 (в пг/мл)		2,3 $\pm$ 0,08	2,1 $\pm$ 0,06	3,8 $\pm$ 0,07**	
Беременные с наступившими в последующем преждевременными родами	ИЛ-33 (в пг/мл)	8,5 $\pm$ 0,6*	7,4 $\pm$ 0,7	10,4 $\pm$ 0,9**	
	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,6 $\pm$ 2,1	7,8 $\pm$ 1,8	8,4 $\pm$ 1,9	
	Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	3,57 $\pm$ 1,1	3,44 $\pm$ 0,9	3,67 $\pm$ 0,8	
	Моноциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,45 $\pm$ 0,15	0,43 $\pm$ 0,21	0,46 $\pm$ 0,17	
	Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент	8,12 $\pm$ 0,5#	8,06 $\pm$ 0,5#	8,19 $\pm$ 0,7**# $\delta$	
Беременные с наступившими в последующем преждевременными родами	ИЛ-17 (в пг/мл)	13,2 $\pm$ 0,8*# $\delta$	12,3 $\pm$ 0,7# $\delta$	13,7 $\pm$ 0,8**# $\delta$	
	ИЛ-33 (в пг/мл)	88,4 $\pm$ 2,6*# $\delta$	73,2 $\pm$ 2,8# $\delta$	95,7 $\pm$ 2,9**# $\delta$	

Примечание: \* – различия между МаС и МеС типами телосложения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия между МеС и МиС типами телосложения статистически достоверны ( $p < 0,05$ );

$\delta$  – различия между показателями в сроке гестации 22-23 недели и 28-29 недель статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); # – различия между показателями в группе беременных, у которых преждевременные роды не наступили, и группе беременных с наступившими в последующем преждевременными родами статистически значимы;

МаС – макросоматический тип; МеС – мезосоматический тип; МиС – микросоматический тип

Следует отметить, что цитокины регулируют и поддерживают деятельность иммунных клеток, что является необходимым для пролонгирования беременности. ИЛ-17 и ИЛ-33 представляют собой цитокины, которые секретируются поврежденными эпителиальными клетками, макрофагами, основная же масса цитокинов образуется лимфоцитами. Как показано рядом авторов, плацентарные макрофаги продуцируют упомянутые цитокины, тем самым вносят весомый вклад в регуляцию развития и функции плаценты. Так, нормальные концентрации ИЛ-17 и ИЛ-33 необходимы для успешного вынашивания беременности. При нарушениях баланса в иммунной системе упомянутые цитокины индуцируют экспрессию многих медиаторов воспаления, и, тем

процессе множественного регрессионного анализа прогностическую формулу:  $VNPP = -141,98 - (150,79 \times A) + (9,84 \times B) + (0,402 \times C) + (0,01 \times D) - (0,02 \times E)$ , где VNPP – вероятность наступления преждевременных родов (в %); A – баллы соматотипирования; B – жировой компонент веса (в %); C – лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент; D – концентрация ИЛ-17 сыворотки крови (в пг/мл); E – концентрация ИЛ-33 сыворотки крови (в пг/мл).

Всё это говорит о том, что лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент, ИЛ-17 и ИЛ-33 сыворотки крови следует относить к маркерам преждевременных родов и с помощью них возможно своевременно прогнозировать наступление заболевания.

Учитывая вышеизложенное, выполнен корреляционно-регрессионный анализ с применением программы SPSS, где наблюдалась корреляция между преждевременными родами у женщин с их соматотипом ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,05$ ), жировым компонентом веса ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), лимфоцитарно-моноцитарным коэффициентом ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), концентрацией ИЛ-17 сыворотки крови ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,05$ ), концентрацией ИЛ-33 сыворотки крови ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленная тесная связь между перечисленными показателями позволила получить в

процессе множественного регрессионного анализа прогностическую формулу:  $VNPP = -141,98 - (150,79 \times A) + (9,84 \times B) + (0,402 \times C) + (0,01 \times D) - (0,02 \times E)$ , где VNPP – вероятность наступления преждевременных родов (в %); A – баллы соматотипирования; B – жировой компонент веса (в %); C – лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент; D – концентрация ИЛ-17 сыворотки крови (в пг/мл); E – концентрация ИЛ-33 сыворотки крови (в пг/мл).

В регрессионную формулу необходимо подставить показатели беременной женщины, при получении результата от 60% и выше прогнозируют высокий риск наступления преждевременных родов, в пределах от 30 до 60% – умеренный, менее 30% – низкий риск, согласно общеизвестным шкалам [1].

**Пример расчета ВНПР 1.** Беременная Л., 22 лет, в сроке 6 недель гестации при соматометрии по технологии Р.Н. Дорохова получено: рост – 176,9 см; вес – 85,7 кг; жировая масса – 26,68 кг; жировая масса – 30,8%. У беременной Л. был макросоматотип (0,679 баллов). В сроке гестации 28 недель лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент – 8,7, концентрация ИЛ-17 сыворотки крови – 13,6 пг/мл, ИЛ-33 сыворотки крови – 42,4 пг/мл. При расчете ВНПР составила 64,1%. У наблюдаемой женщины роды наступили преждевременно в сроке гестации 32 недели, что подтверждает правильность расчета ВНПР по формуле.

**Пример расчета ВНПР 2.** Беременная М., 24 лет, в сроке 7 недель гестации при соматометрии по технологии Р.Н. Дорохова получено: рост – 168,8 см; вес – 62,2 кг; жировая масса – 15,52 кг; жировая масса – 24,8%. У беременной М. был мезосоматотип (0,518 баллов). В сроке гестации 29 недель лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент – 3,2, концентрация ИЛ-17 сыворотки крови – 1,2 пг/мл, ИЛ-33 сыворотки крови – 8,6 пг/мл. При расчете ВНПР составила 25,8%. У наблюдаемой женщины роды наступили своевременно, что подтверждает правильность расчета ВНПР по формуле.

**Заключение.** У беременных с макро- и микросоматотипом риск наступления преждевременных родов более высок, в сравнении с мезосоматотипом. Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент, ИЛ-17 и ИЛ-33 сыворотки крови следует относить к маркерам преждевременных родов и с помощью них возможно своевременно прогнозировать наступление заболевания. Математическая формула позволяет с высокой точностью прогнозировать наступление преждевременных родов у женщин с учетом конституциональных особенностей как во 2-ом, так и 3-ем триместре беременности и своевременно предупредить наступление заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (протокол № 5.7 от 08.12.2015 г.).

#### Литература / References

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ, 2015. 320 с. / Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy [Rating and predictive scales in medicine of critical states]. Saint Petersburg: ELBI; 2015. Russian.
2. Гайдуков С.Н., Некрасов К.В., Атласов В.О. Распространенность употребления женщинами алкоголя до и во время беременности и ее социально-демографические детерминанты // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т. 57, № 2. С. 11–16 / Gaidukov SN, Nekrassov KV, Atlasov VO. Rasprostranennost upotrebleniya zhenshchinami alkogolya do i vo vremya beremennosti i ee social'no-

demograficheskie determinanty [The prevalence of alcohol consumption by russian women before and during pregnancy and its sociodemographic determinants]. Journal of obstetrics and women's diseases. 2008;57(2):11-6. Russian.

3. Дорохов Р.Н. Опыт использования оригинальной метрической схемы соматотипирования в спортивно-морфологических исследованиях // Теория и практика физической культуры. 1991. № 1. С. 14–20 / Dorokhov RN. Opyt ispol'zovaniya original'noy metrichekskoy skhemy somatotipirovaniya v sportivno-morfologicheskikh issledovaniyakh [Experience in using the original metric somatotyping scheme in sports and morphological studies]. Teoriya i praktika fizicheskoy kultury. 1991;1:14-20. Russian.

4. Дорохов Р.Н., Чернова В.Н., Бубненко О.М. Характер распределения жировой массы тела лиц различного возраста мужского и женского пола // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2015. № 9. С. 91–96 / Dorokhov RN, Chernova VN, Bubnenkova OM. Harakter raspredeleniya zhirovoj massy tela lic razlichnogo vozrasta muzhskogo i zhenskogo pola [Nature of distribution of fatty body weight among the people at various ages both male and female]. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2015;9:91-6. DOI: 10.5930/ISSN.1994-4683.2015.09.127.P91-96. Russian.

5. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. Минск: Интерпрессервис, 2003 / Kamyshnikov VS. Kliniko-biohimicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical and biochemical laboratory diagnostics]. Spravochnik. Minsk: Interpresservis; 2003. Russian.

6. Кокоев Л.А., Болиева Л.З. Изучение возможных механизмов антиканцерогенного действия полисахаридов айра болотного в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 4. С. 173–177. / Kokoev LA, Bolieva LZ. Izuchenie vozmozhnyh mekhanizmov antikancerogennoogo dejstviya polisaharidov aira bolotnogo v eksperimente [Study of possible anti-carcinogenic mechanisms of action of polysaccharides calamus in the experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2016;23(4):173-7. Russian.

7. Комиссарова Е.Н., Панасюк Т.В. Особенности биологической зрелости детей в зависимости от соматотипа // Морфология. 2009. Т. 136, № 4. С. 79 / Komissarova EN, Panasyuk TV. Osobennosti biologicheskoy zrelosti detey v zavisimosti ot somatotipa [Features of biological maturity of children depending on the somatotype]. Morphology. 2009;136(4):79. Russian.

8. Панасюк Т.В., Комиссарова Е.Н., Нгуен В.Т. Физическое развитие детей Вьетнама младшего школьного возраста, проживающих в городе и сельской местности // Морфология. 2012. Т. 141, № 3. С. 80. / Panasyuk TV, Komissarova EN, Nguen VT. Fizicheskoye razvitiye detey V'yetnama mladshogo shkol'nogo vozrasta, prozhivayushchikh v gorode i sel'skoy mestnosti [Physical development of Vietnamese primary school children living in urban and rural areas]. Morphology. 2012;141(3):80. Russian.

9. Томаева К.Г. Изучение модели прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с разными соматотипами // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 6. С. 65–72. / Tomaeva KG. Izuchenie modeli prognozirovaniya riska razvitiya preeklampsii u zhenshchin s raznymi somatotipami [A model for predicting the risk of preeclampsia in women with different somatotypes]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019;68(6):65-72. DOI: 10.17816/JOWD68665-72. Russian.

10. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Частота встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 9–13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400 / Tomaeva KG, Gaidukov SN, Komissarova EN. CHastota vstrechaemosti poslerodovogo endometrita u zhenshchin s raznymi somatotipami [The incidence of postpartum endometritis in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2019;3:9-13. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16400. Russian.

11. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Салехов С.А. Прогнозирование риска развития преэклампсии у женщин с разными соматотипами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, №3. С. 45–50 / Tomaeva KG, Gaidukov SN, Salekhov SA. Prognozirovaniye riska razvitiya preeklampsii u zhenshchin s raznymi somatotipami [Prediction of a risk for developing preeclampsia in

women with different somatotypes]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(3):45-50. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-45-50. Russian.

12. Хабаров С.В. Молодежь села: сексуальные и репродуктивные установки // Вестник новых медицинских технологий. 2000. № 1. С. 134–135 / Khabarov SV. Molodezh' sela: seksual'nye i reproduktivnye ustanovki [Rural youth: sexual and reproductive attitudes]. *Journal of New Medical Technologies*. 2000;1:134-5. Russian.

13. Crump C., Sundquist J., Sundquist K. Preterm delivery and long term mortality in women: national cohort and co-sibling study // *BMJ*. 2020. №370. DOI: 10.1136/bmj.m2533. / Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm delivery and long term mortality in women: national cohort and co-sibling study. *BMJ*. 2020;370:m2533. DOI: 10.1136/bmj.m2533.

14. Dehaene I., Scheire E., Steen J. Obstetrical characteristics and neonatal outcome according to aetiology of preterm birth: a cohort study // *Arch Gynecol Obstet*. 2020. №302(4). P. 861–871. DOI: 10.1007/s00404-020-05673-5 / Dehaene I, Scheire E, Steen J. Obstetrical characteristics and neonatal outcome according to aetiology of preterm birth: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(4):861-71. DOI: 10.1007/s00404-020-05673-5.

15. Travis O.K., White D., Baik C., Giachelli C., Thompson W., Stubbs C., Greer M., Lemon J.P., Williams J.M., Cornelius D.C. Interleukin-17 signaling mediates cytolytic natural killer cell activation in response to placental ischemia // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020. №318(6). P. 1036–1046. DOI: 10.1152/ajpregu.00285.2019 / Travis OK, White D, Baik C, Giachelli C, Thompson W, Stubbs C, Greer M, Lemon JP, Williams JM, Cornelius DC. Interleukin-17 signaling mediates cytolytic natural killer cell activation in response to placental ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(6):1036-46. DOI: 10.1152/ajpregu.00285.2019.

16. Valeff N., Juriol L., Quadrana F., Muzzio D.O., Zygmunt M., Quiroga M.F., Ventimiglia M.S., Jensen F. Expression of IL-33 Receptor Is Significantly Up-Regulated in B Cells During Pregnancy and in the Acute Phase of Preterm Birth in Mice // *Front Immunol*. 2020. №11. P. 446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00446 / Valeff N, Juriol L, Quadrana F, Muzzio DO, Zygmunt M, Quiroga MF, Ventimiglia MS, Jensen F. Expression of IL-33 Receptor Is Significantly Up-Regulated in B Cells During Pregnancy and in the Acute Phase of Preterm Birth in Mice. *Front Immunol*. 2020;11:446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00446.

---

**Библиографическая ссылка:**

Томаева К.Г. Прогноз преждевременных родов у женщин с учетом типа телосложения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-5-9.

---

**Bibliographic reference:**

Tomaeva KG. Prognoz prezhdevremennykh rodov u zhenshchin s uchetom tipa teloslozheniya [Prognosis of preterm birth in women with different somatotypes]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:5-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-5-9. Russian.

## МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ В ДЕСНЕВОМ ЭПИТЕЛИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ

О.В. СЕРИКОВА\*, Б.Р. ШУМИЛОВИЧ\*, З.А. ФИЛИППОВА\*, В.Н. КАЛАЕВ\*\*, Е.А. КАЛАЕВА\*\*, А.В. ЛАРИНА\*\*

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

\*\*Воронежский государственный университет, Университетская пл., д. 1, г. Воронеж, 394018, Россия

**Аннотация.** Пародонтит – одна из наиболее распространенных патологий в стоматологии, характеризующаяся слабовыраженной симптоматикой на ранних этапах развития, что осложняет диагностику и лечение. Известно, что микроядерный тест в буккальном эпителии используется для оценки состояния ротовой полости и общего статуса здоровья человека. Применение для анализа десневого эпителия представляется более целесообразным, так как очаги поражения при пародонтите формируются на деснах. **Цель работы** – установление частоты встречаемости и спектра ядерных aberrаций в клетках десневого эпителия у здоровых обследуемых и у пациентов с хроническим пародонтитом. **Материалы и методы исследования.** Были обследованы 2 группы: опытная – 10 пациентов с хроническим пародонтитом (мужчины в возрасте 35–50 лет с диагнозом «хронический пародонтит», наличие очага поражения у центрального резца 1.1 и отсутствие – у большого коренного зуба 1.7), и контрольная – 10 здоровых обследуемых (мужчины в возрасте 35–50 лет, отсутствие очагов поражения в ротовой полости). Соскобы десневого эпителия брали у центрального резца 1.1 и у большого коренного зуба 1.7. Препараты окрашивали по Романовскому-Гимза и анализировали при увеличении  $100\times 1,5\times 10$ . На микропрепарате просматривали от 1000 до 2000 клеток, рассчитывали частоты встречаемости (%) ядерных aberrаций, индекс накопления и индекс репарации. **Результаты и их обсуждение.** Впервые был проведен микроядерный тест в клетках десневого эпителия человека при пародонтите. Установлены частоты встречаемости и спектры аномалий ядра у здоровых обследуемых и у пациентов с диагнозом «хронический пародонтит» в зоне поражения (первый центральный резец 1.1) и вне ее (большой коренной зуб 1.7). В зоне воспаления выявлена тенденция к повышению частоты встречаемости клеток с микроядрами и индекса накопления ядерных aberrаций. Частота встречаемости клеток с микроядрами в очаге поражения выше 1,33% может служить маркером пародонтита. У больных был расширен спектр ядерных aberrаций по сравнению с контролем (появились протрузии «язык» и «разбитое яйцо», клетки с кариорексисом). В спектре нарушений в зоне поражения доля перинуклеарных вакуолей была ниже, доля микроядер – выше; вне зоны воспаления доля кариолизисов была выше, чем у здоровых обследуемых. Наличие цитологических маркеров апоптоза и деструкции ядра (перинуклеальные вакуоли, кариопикноз, кариорексис, кариолизис) и низкий индекс репарации у больных пародонтитом свидетельствуют о нормальной работе иммунной системы и других механизмов, обеспечивающих элиминацию старых или поврежденных клеток. Вместе с тем, повышение индекса накопления ядерных aberrаций у лиц с хроническим пародонтитом по сравнению с контролем может указывать на возрастание риска развития злокачественных новообразований при данном заболевании.

**Ключевые слова:** десневой эпителий, микроядерный тест, пародонтит, ядерные aberrации.

## MICRONUCLEAR TEST IN THE GINGIVAL EPITHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

O.V. SERIKOVA\*, B.R. SHUMILOVICH\*, Z.A. FILIPPOVA\*, V.N. KALAEV\*\*, E.A. KALAEVA\*\*, A.V. LARINA\*\*

\*Voronezh State Medical University named by N. N. Burdenko, 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya Str., 10

\*\*Voronezh State University, Universitetskaya Sq., 1, Voronezh, 394018, Russia

**Abstract.** Periodontitis is one of the most common pathologies in dentistry, characterized by mild symptoms in the early stages of development, which complicates diagnosis and treatment. It is known that the buccal epithelium micronucleus test is used to assess the state of the oral cavity and the general health status of a person. Application for the analysis of the gingival epithelium seems to be more appropriate, since lesions in periodontitis are formed on the gums. **The research purpose** is to establish the frequency and spectrum of nuclear aberrations in the cells of the gingival epithelium in healthy subjects and in patients with chronic periodontitis. **Materials and research methods.** Two groups were examined: experimental - 10 patients with chronic periodontitis (men, 35–50 years, with a diagnosis of chronic periodontitis, the presence of a lesion in the central incisor 1.1 and the absence - in the large molar 1.7), and control - 10 healthy subjects (men, 35–50 years, no lesions in the oral cavity). Scrapings of the gingival epithelium were taken from the central incisor 1.1 and from the large molar 1.7. The preparations were stained according to Romanovsky – Giemsa and analyzed at a magnification of  $100\times 1.5\times 10$ . From 1000 to 2000 cells were examined on the microslide, the frequency of occurrence (%) of nuclear aberrations, accumulation index and reparation index were calculated. **Results and its discussion.** For the first time, a micronucleus test was carried out in the cells of the human gingival epithelium with periodontitis. The frequencies and spectra of nucleus anomalies were established in healthy subjects and in patients with a diagnosis of chronic periodontitis in the affected area (first central incisor 1.1) and outside it (large molar 1.7). In the area of inflammation, a tendency to an increase in the frequency of occurrence of cells with micronuclei and the index of accumulation of nuclear aberrations was revealed. The frequency of occurrence of cells with micronuclei in the lesion focus above 1.33% can serve as a marker of periodontitis. In patients, the spectrum of nuclear aberrations was expanded in comparison with the control (protrusions "tongue" and "broken egg", cells with karyorrhexis appeared). In the spectrum of cytogenetic disorders the proportion of perinuclear vacuoles was lower, the proportion of micronuclei was higher in the affected area; and the proportion of karyolysis outside the zone of inflammation was higher than in healthy subjects. The presence of cytological markers of apoptosis and nuclear destruction (perinuclear vacuoles, karyopyknosis, karyorrhexis, karyolysis) and a low repair index in patients with periodontitis indicate the normal functioning of the immune system and other mechanisms that ensure the elimination of old or damaged cells. At the same

time, an increase in the index of accumulation of nuclear aberrations in persons with chronic periodontitis compared with control may indicate an increased risk of developing of malignant neoplasms in this disease.

**Keywords:** gingival epithelium, micronucleus test, periodontitis, nuclear aberrations.

**Введение.** Пародонтит относится к числу наиболее распространенных патологий в стоматологии. Это воспалительное заболевание, сопровождающееся образованием на зубах и тканях десны смешанных микробных биоплёнок, которые разрушают десневой эпителий [12]. При повреждениях клеток эпителия включаются механизмы гиперпродукции медиаторов и модуляторов воспаления: цитокинов, свободнорадикальных соединений, производных арахидиновой кислоты [5]. Причинами пародонтоза могут быть недостаточный уход за полостью рта [6], неустойчивый гормональный фон [11], беременность, половое созревание, менопауза [1], заболевания иммунной системы [7] и др. Экспериментальными исследованиями была установлена связь между пародонтальными инфекциями и системными заболеваниями, в особенности патологиями сердечно-сосудистой системы (в том числе инфарктами и инсультами) [5,14]. Также было показано, что пародонтит увеличивает вероятность заболевания ревматоидным артритом, гломерулонефритом, васкулитом, сахарным диабетом [7]. Течение пародонтита на ранних стадиях может характеризоваться слабовыраженной симптоматикой, поэтому патология трудно диагностируется. Пациент долгое время игнорирует заболевание и обращается за врачебной помощью, когда болезнь уже запущена. В связи с изложенным выше актуальным представляется поиск новых методов выявления данного заболевания. Микроядерный тест в буккальном эпителии используется для оценки состояния ротовой полости и общего статуса здоровья человека [8]. Преимуществами данного подхода являются эффективность, простота, дешевизна, неинвазивность теста, возможность проводить обследование неограниченное количество раз [3]. Была изучена частота встречаемости ядерных аномалий в буккальном эпителии у лиц, страдающих пародонтитом [2], красным плоским лишаем ротовой полости [9]. Микроядерный тест в десневом эпителии ранее не проводился, хотя очаги поражения при пародонтите локализируются именно на деснах, и исследование изменений данного вида клеток при наличии воспалительного процесса представляется более целесообразным.

**Цель исследования** – изучение частоты встречаемости и спектра аномалий ядра в клетках десневого эпителия у здоровых обследуемых и у пациентов с хроническим пародонтитом.

**Материалы и методы исследования.** Исследования были проведены на базе кафедры стоматологии Института дополнительного профессионального образования ВГМУ им. Н. Н. Бурденко и кафедры генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета ВГУ. Были сформированы

2 группы сравнения: опытная – 10 пациентов с хроническим пародонтитом (*критерии включения* – мужской пол, возраст 35-50 лет, установленный диагноз «хронический пародонтит», наличие очага поражения у центрального резца 1.1 и отсутствие – у большого коренного зуба 1.7), и контрольная – 10 здоровых мужчин (*критерии включения* – мужской пол, возраст 35-50 лет, отсутствие диагноза «хронический пародонтит», отсутствие очагов поражения у центрального резца 1.1 и большого коренного зуба 1.7). У всех обследуемых было получено добровольное информированное согласие на участие в эксперименте.

Брали соскобы десневого эпителия у центрального резца 1.1 и у большого коренного зуба 1.7. Перед забором биоматериала испытуемые прополаскивали рот водой; затем стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, делался соскоб со слизистой оболочки десны. Материал наносили на стекло и высушивали на воздухе. Препараты окрашивали по Романовскому-Гимза. Анализ препаратов осуществляли на микроскопе Микмед 6 вар. 3 (ЛОМО, Россия) при увеличении  $100 \times 1,5 \times 10$ .

На микропрепарате просматривали от 1000 до 2000 отдельно лежащих неповрежденных клеток. Рассчитывали частоты встречаемости (%) клеток с микроядрами, протрузиями «язык» и «разбитое яйцо», насечками, перинуклеарными вакуолями, кариопикнозом, кариорексисом и кариолизисом, суммарную частоту aberrаций всех типов [3].

Индекс репарации вычисляли по формуле (1):

$$IR = (KR + KL) / (MN + BE), \quad (1)$$

где  $IR$  – индекс репарации;  $KR$  – доля клеток с кариорексисом;  $KL$  – доля клеток с кариолизисом;  $MN$  – доля клеток с микроядрами;  $BE$  – доля клеток с протрузиями «разбитое яйцо».

Индекс накопления цитогенетических нарушений ( $I_{ac}$ ), рассчитывали по формуле (2):

$$I_{ac} = (I_c \times I_p / I_{apop}) \times 100, \quad (2)$$

где  $I_c$  – доля клеток с микроядрами, ядерными протрузиями и межъядерными мостами;  $I_p$  – доля клеток с двумя и более ядрами;  $I_{apop}$  – доля клеток с признаками апоптоза.

Статистическую обработку результатов проводили в пакетах *Stadia 7.0 Professional* (InCo, Россия) и *MedCalc for Windows, version 17.5.3* (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Группировка данных и их обработка изложена в работе Калаевой с соавт. (2016). Результаты исследований представлены в формате «среднее  $\pm$  стандартное отклонение» ( $M \pm STD$ ), также приведены медианные значения показателей ( $Me$ ). Достоверность различий медиан встречаемости ядерных aberrаций в десневом эпителии в зоне поражения и вне ее, у пациентов с пародонтитом и здоровых обследуемых определяли с использованием  $U$ -

критерия Вилкоксона и X-критерия рангов Ван дер Вардена, сравнение спектров патологий проводили с использованием Z-критерия равенства частот. Для выявления цитологических признаков, имеющих диагностическую ценность, использовали ROC-анализ по методу DeLong et al. [13]. Нулевую гипотезу при применении всех методов статистической обработки отклоняли при  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений вводили поправку Бонферрони.

**Результаты и их обсуждение.** У здоровых обследуемых в клетках десневого эпителия были выявлены следующие аномалии: микроядро, перинуклеарная вакуоль, протрузия «язык», каролизис, кариопикноз (рис. 1, табл. 1). Различий в частотах встречаемости ядерных aberrаций в клетках десневого эпителия у центрального резца 1.1 и у большого коренного зуба 1.7 в данной группе не выявлено.

У пациентов с пародонтитом в клетках десневого эпителия у большого коренного зуба (вне зоны поражения) были обнаружены микроядра, перинуклеарные вакуоли, протрузии «язык» и «разбитое яйцо», каролизис и кариопикноз; у 1 центрального резца – микроядра, перинуклеарные вакуоли, протрузии «язык» и «разбитое яйцо», каролизис, кариорексис и кариопикноз (рис. 1).

Таблица 1

**Частота встречаемости (%) клеток с аномалиями в десневых эпителиоцитах у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, и у здоровых пациентов в зависимости от локализации места взятия пробы**

Патология	Здоровые (n=10)		Больные (n=10)	
	1.1	1.7	1.1	1.7
Микроядро	0,69±1,07 Me=0	1,68±2,64 Me=0	2,59±3,72 Me=1,84*	0,93±1,45 Me=0,34
Перинуклеарная вакуоль	110,40±64,75 Me=82,85	108,60±36,58 Me=99,33	101,20±20,74 Me=104,10	102,50±25,88 Me=102,7
Насечка	Не обнаружено	Не обнаружено	0,07±0,21 Me=0	0,07±0,21 Me=0
Протрузия «разбитое яйцо»	Не обнаружено	не обнаружено	0,17±0,07 Me=0	0,07±0,21 Me=0
Протрузия «язык»	0,13±0,28 Me=0	0,07±0,21 Me=0	0,32±0,79 Me=0	1,72±4,98 Me=0
Каролизис	0,34±0,77 Me=0	0,07±0,21 Me=0	0,95±2,34 Me=0	0,40±0,71 Me=0
Кариорексис	не обнаружено	не обнаружено	0,07±0,21 Me=0	не обнаружено
Кариопикноз	0,07±0,21 Me=0	0,26±0,43 Me=0	0,32±0,79 Me=0	0,13±0,28 Me=0
Общее	111,60±64,89 Me=86,15	110,70±36,05 Me=104,70	105,70±23,21 Me=111,00	105,80±25,99 Me=105,00
Индекс репарации	0,03±0,10 Me=0	0 Me=0	0,10±0,22 Me=0	0,05±0,16 Me=0
Индекс накопления	1,20±2,01 Me=0,26	1,81±2,69 Me=0,25	2,89±3,77 Me=1,89*	2,88±4,74 Me=1,13

Примечание: + – выявлена тенденция к изменению показателя по сравнению с контролем (здоровый обследуемый, та же локализация места взятия пробы)

Таким образом, спектр ядерных aberrаций при поражении десневого эпителия расширился по сравнению с контрольной группой и по сравнению с показателями вне зоны поражения. Различий в частотах встречаемости ядерных aberrаций в клетках десневого эпителия у 1 центрального резца (1.1) и у большого коренного зуба (1.7) у пациентов с пародонтитом не было обнаружено (табл. 1).

Была отмечена тенденция к возрастанию частоты встречаемости микроядер (2,59 против 0,69;  $U=83$ ; критические границы = 83–127;  $df=10, 10$ ;  $X = -2,848$ ;  $df=10, 10$ ;  $p=0,076$ ) в зоне центрального резца (1.1) у пациентов с пародонтитом по сравнению с той же зоной у здоровых лиц (табл. 1).

У всех обследованных в спектрах нарушений преобладали перинуклеарные вакуоли (табл. 2). У пациентов с пародонтитом доля перинуклеарных вакуолей в зоне поражения (зуб 1.1) была ниже по сравнению со здоровыми обследуемыми ( $Z=-3,103$ ,  $p=0,002$ ), а доля микроядер – выше ( $Z=2,899$ ,  $p=0,004$ ). Вне зоны поражения (зуб 1.7) у пациентов с пародонтитом была выше доля каролизисов по сравнению со здоровыми обследуемыми ( $Z=2,127$ ;  $p=0,033$ ).

Медианное значение индекса репарации во всех группах сравнения колебалось около нулевого значения, а индекс накопления проявлял тенденцию к повышению у больных пародонтитом в зоне поражения по сравнению с аналогичным показателем у здоровых обследуемых (1,89 против 0,26;  $U=84$ ; критические границы = 83–127;  $df=10, 10$ ;  $X = -2,701$ ;  $df=10, 10$ ;  $p=0,088$ ).

Широкий размах варьирования исследуемых признаков в обследуемых группах затрудняет использование полученных данных в качестве референсных показателей для диагностики патологического процесса в тканях ротовой полости. Применение ROC-анализа позволило выявить диагностическую значимость отдельных цитогенетических признаков и установить критические значения, отделяющие нормальные показатели от патологических.

В качестве маркера пародонтита можно использовать частоту встречаемости микроядер в клетках десневого эпителия в зоне поражения (рис. 2).

Чувствительность критерия составляет 60%, специфичность – 80%, критическое значение –  $>1,33\%$ . Качество предиктора оценивается как хорошее ( $AUC=0,72$ ;  $p=0,05$ )\*.

Расширение спектра ядерных aberrаций в клетках десневого эпителия ротовой полости и повышение частоты встречаемости микроядер при хроническом пародонтите свидетельствует о возрастании цитогенетической нестабильности в зоне поражения. Однако значения индекса репарации, отражающего динамику канцерогенеза [15], позволяют говорить о благоприятной текущей ситуации в плане

\* Рис. 1 данной статьи представлен на обложке 3

развития злокачественных новообразований ротовой полости у пациентов с пародонтитом.

Таблица 2

Спектры ядерных аберраций у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, и у здоровых обследуемых в зависимости от локализации места взятия пробы

Патология	Здоровые (n=10)		Больные (n=10)	
	1.1	1.7	1.1	1.7
Микроядро	0,59	1,14	1,90*	1,29
Перинуклеарная вакуоль	98,82	98,35	96,97*	97,51
Насечка	не обнаружено	не обнаружено	0,09	0,09
Протрузия «разбитое яйцо»	не обнаружено	не обнаружено	0,09	0,09
Протрузия «язык»	0,20	0,10	0,17	0,28
Кариолизис	0,29	0,10	0,52	0,55*
Кариорексис	не обнаружено	не обнаружено	0,09	не обнаружено
Кариопикноз	0,10	0,31	0,17	0,18

Примечание: \* – отличия от контроля (здоровые обследуемые, та же локализация места взятия пробы) достоверны

Наличие кариолизиса, кариорексиса, кариопикноза в спектрах патологий указывает на нормальное протекание процессов апоптоза у лиц с хроническим пародонтитом. Незначительное повышение анализируемых показателей у больных по сравнению с контролем может свидетельствовать о более активной элиминации поврежденных эпителиоцитов при развитии бактериальной инфекции.

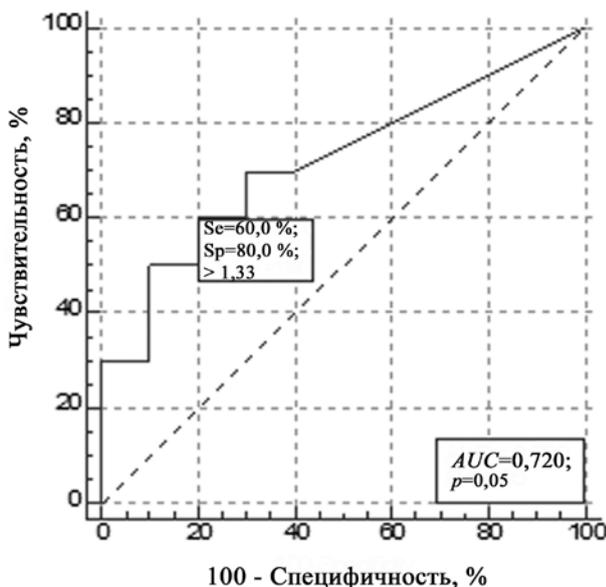


Рис. 2. ROC-кривая предиктора пародонтита – частоты встречаемости микроядер в десневом эпителии в зоне поражения

Преобладающим типом нарушений в группах сравнения являлись патологии ядра, обусловленные

апоптозом клеток (перинуклеарные вакуоли, кариолизис, кариорексис, кариопикноз). Среди нарушений, связанных с прямым повреждением генетического аппарата, преобладали микроядра.

На основании индекса накопления цитогенетических аберраций выделяют 3 группы риска: низкий ( $I_{ac} \leq 2$ ), умеренный ( $2 < I_{ac} < 4$ ) и высокий ( $I_{ac} \geq 4$ ) [10]. В группе пациентов с пародонтитом риск развития злокачественных новообразований можно оценить как средний против низкого риска в группе здоровых обследуемых.

Ранее нами было показано, что у пациентов с красным плоским лишаям ротовой полости происходило увеличение частоты встречаемости клеток с патологиями как в очаге поражения, так и вне его, что свидетельствует о генерализованном воздействии заболевания [9]. У лиц с хроническим пародонтитом повышение частоты встречаемости микроядер было выявлено только в очаге поражения, что указывает на локальный характер воздействия заболевания на стабильность генетического материала клеток десневого эпителия.

**Выводы:**

1. Десневой эпителий может быть использован для проведения микроядерного теста, также как буккальный эпителий ротовой полости.
2. У пациентов с хроническим пародонтитом в зоне воспаления нарастает цитогенетическая нестабильность десневого эпителия: выявлена тенденция к повышению частоты встречаемости клеток с микроядрами и индекса накопления.
3. Частота встречаемости клеток с микроядрами выше 1,33 % может служить маркером (предиктором) пародонтита.
4. В очаге поражения и вне его был расширен спектр ядерных аберраций по сравнению с контролем (появились протрузии «язык» и «разбитое яйцо», клетки с кариорексисом). У пациентов с пародонтитом доля перинуклеарных вакуолей в зоне поражения была ниже, чем у здоровых обследуемых, а доля микроядер – выше. Вне зоны воспаления у пациентов с пародонтозом была выше доля кариолизисов по сравнению со здоровыми обследуемыми.
4. Нарушения стабильности генетического аппарата клеток десневого эпителия при хроническом пародонтите носят в основном локальный характер и максимально проявляются в очаге воспаления.
5. Наличие цитологических маркеров апоптоза и деструкции ядра (перинуклеарные вакуоли, кариопикноз, кариорексис, кариолизис) и низкий индекс репарации свидетельствуют о нормальной работе иммунной системы и других механизмов, обеспечивающих элиминацию старых или поврежденных клеток.
6. Повышение индекса накопления ядерных аберраций у лиц с хроническим пародонтитом по сравнению с контролем может указывать на увеличение риска развития злокачественных новообразований при данном заболевании.

Литература / References

1. Гринин В.М., Винниченко А.В., Атаева Ш.З. Колебания гормонального фона и влияние их на течение заболеваний пародонта у женщин // *Стоматология*. 2012. №1. С. 76–78 / Grinin VM, Vinnichenko AV, Atayeva ShZ. Kolebaniya gormonal'nogo fona i vliyaniye ikh na techeniye zabolevaniy parodonta u zhenshchin [Fluctuations of the hormonal background and their influence on the course of periodontal diseases in women]. *Stomatologiya*. 2012;1:76-8. Russian.
2. Калаев В.Н., Игнатова И.В., Карпова С.С. Частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами у лиц, страдающих пародонтитом // *Вестник Воронежского государственного университета*. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2010. №1. С. 82–85 / Kalaev VN, Ignatova IV, Karpova SS. Chastota bukkal'nykh epiteliotsitov s mikroyadrami u lits, stradayushchikh parodontitom [Frequency of buccal epithelial cells with micronuclei in persons with periodontitis]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2010;1:82-5. Russian.
3. Калаев В.Н., Нечаева М.С., Калаева Е.А. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека. Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2016. 136 с. / Kalaev VN, Nechayeva MS, Kalaeva EA. Mikroyadernyy test bukkal'nogo epiteliya rotovoy polosti cheloveka [Micronucleus test of the buccal epithelium of the human oral cavity]. *Voronezh: Izdatel'skiy dom VGU*; 2016. Russian.
4. Калаева Е.А., Артюхов В.Г., Калаев В.Н. Теоретические основы и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании. Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2016. 282 с. / Kalaeva EA, Artyukhov V G, Kalaev VN. Teoreticheskiye osnovy i prakticheskoye primeneniye matematicheskoy statistiki v biologicheskikh issledovaniyakh i obrazovanii [Theoretical foundations and practical application of mathematical statistics in biological research and education]. *Voronezh: Izdatel'skiy dom VGU*; 2016. Russian.
5. Караков К.Г., Касимова Г.В., Еременко А.В. Влияние компонентов метаболического синдрома на развитие хронического генерализованного пародонтита // *Пародонтология*. 2017. №1 (82). С. 15–19 / Karakov KG, Kasimova GV, Eremenko AV. Vliyaniye komponentov metabolicheskogo sindroma na razvitie khronicheskogo generalizovannogo parodontita [The influence of the components of the metabolic syndrome on the development of chronic generalized periodontitis]. *Parodontologiya*. 2017;1(82):15-9. Russian.
6. Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Власова Т.Н. Роль коррекции индивидуальной гигиены полости рта в профилактике патологии пародонта // *Аллергология и иммунология*. 2016. №1. С. 62–63 / Karakov KG, Khachatryan EE, Vlasova TN. Rol' korrektsii individual'noy gigeny polosti rta v profilaktike patologii parodonta [The role of correction of individual oral hygiene in the prevention of periodontal pathology]. *Allergologiya i immunologiya*. 2016;1:62-3. Russian.
7. Пешкова Э.К., Цимбалстов А.В. Влияние пародонтологической инфекции на здоровье человека (обзор литературы) // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2019. №4. С. 497–506 / Peshkova EK, Tsimbalistov AV. Vliyaniye parodontologicheskoy infektsii na zdorov'ye cheloveka (obzor literatury) [Influence of periodontal infection on human health (review)]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2019;4:497-506. Russian.
8. Прошин А.Г., Дурнова Н.А., Сальников В.Н. Буккальный эпителий как отражение физиологических и патофизиологических процессов // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019. №1. С. 74–78 / Proshin AG, Durnova NA,

- Sal'nikov VN. Bukkal'nyy epiteliy kak otrazheniye fiziologicheskikh i patofiziologicheskikh protsessov [Buccal epithelium as a reflection of physiological and pathophysiological processes]. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye*. 2019;1:74-8. Russian.
9. Серикова О.В., Калаев В.Н., Васильева А.Ю., Калаева Е.А. Аномалии в клетках буккального эпителия у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта // *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. Т. 13, № 5. С. 7–14 / Serikova OV, Kalaev VN, Vasil'yeva A.Yu., Kalaeva EA. Anomalii v kletkakh bukkal'nogo epiteliya u bol'nykh krasnym ploskim lishayem slizistoy obolochki rta [Anomalies in the cells of the buccal epithelium in patients with lichen planus of the oral mucosa]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2019;13(5):7-14. Russian.
10. Сычёва Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // *Гигиена и санитария*. 2012. Т. 6. С. 68–72 / Sychova LP. Tsitogeneticheskiy monitoring dlya otsenki bezopasnosti sredy obitaniya cheloveka [Cytogenetic monitoring for assessing the safety of the human environment]. *Gigiyena i sanitariya*. 2012;6:68-72. Russian.
11. Успенская О.А., Качесова Е.С. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27035> (дата обращения 20.11.2020) / Uspenskaya OA, Kachesova ES. Rol' obshchikh i mestnykh faktorov v vozniknovenii i razvitii khronicheskogo generalizovannogo parodontita tyazhelye stepeni [The role of general and local factors in the emergence and development of severe chronic generalized periodontitis] *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;5. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27035>. Russian.
12. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии - основной фактор возникновения и развития пародонтита // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017. №5. С. 101–112 / Tsarev VN, Nikolayeva EN, Ippolitov EV. Parodontopatogennyye bakterii - osnovnoy faktor vozniknoveniya i razvitiya parodontita [Periodontal pathogenic bacteria are the main factor in the onset and development of periodontitis] *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2017;5:101-12. Russian.
13. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. 1988. V. 44. P. 837–845 / DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
14. Gum disease and heart disease: The common thread. How plaque on your teeth may be connected to plaque in your arteries. Harvard Health Publishing Harvard Medical School. March, 2018. URL: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/gum-disease-and-heart-disease-the-common-thread> (дата обращения 18.11.2020) / Gum disease and heart disease: The common thread. How plaque on your teeth may be connected to plaque in your arteries. Harvard Health Publishing Harvard Medical School. March, 2018. Available from: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/gum-disease-and-heart-disease-the-common-thread>
15. Sharma R., Shailey, Gandhi G. Pre-cancerous (DNA and chromosomal) lesions in professional sports // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2012. Vol. 8, № 4. P. 578–585 / Sharma R, Shailey, Gandhi G. Pre-cancerous (DNA and chromosomal) lesions in professional sports *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2012;8(4):578-85.

**Библиографическая ссылка:**

Серикова О.В., Шумилович Б.Р., Филиппова З.А., Калаев В.Н., Калаева Е.А., Ларина А.В. Микроядерный тест в десневом эпителии у лиц с хроническим пародонтитом // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. №2. С. 10–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-10-14.

**Bibliographic reference:**

Serikova OV, Shumilovich BR, Filippova ZA, Kalaev VN, Kalaeva EA, Larina AV. Mikroyadernyy test v desnevom epiteliu u lits s khronicheskim parodontitom [Micronuclear test in the gingival epithelium in patients with chronic periodontitis]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:10-14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-10-14. Russian.

УДК: 616.831-005.1

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-15-20

## АНАЛИЗ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ О ПЕРВЫХ СИМПТОМАХ ИНСУЛЬТА

А.А. ГАРМАНОВА, А.М. МОРОЗОВ, О.В. ПЕЛЬТИХИНА, Е.А. СОБОЛЬ, Ю.Е. МИНАКОВА

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

**Аннотация. Цель исследования:** оценить осведомленность о первых симптомах инсульта на территории России. **Материалы и методы исследования.** В ходе исследования был проведен анализ статистики запросов о первых симптомах инсульта на различных платформах поисковых систем. Для определения уровня осведомленности пользователей, использовали такие ключевые слова, как «инсульт», «признаки инсульта», «симптомы инсульта», «первые симптомы инсульта». Были рассмотрены данные от *Google Trends*, ключевых слов от Яндекс и *Webmaster*. **Результаты и их обсуждение.** По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Для оптимального оказания помощи больному инсультом, необходимо раннее выявление заболевания и транспортировка в медицинскую организацию, желательно до окончания терапевтического окна. Это возможно при высоком уровне информированности населения о первых признаках инсульта. В данной работе была произведена оценка уровня осведомленности жителей различных регионов России об инсульте по средствам изучения релевантности запросов в поисковых системах Яндекс, *Google* и *Mail.ru*. Исследование показало, что жители нашей страны заинтересованы в теме «инсульт» и эта заинтересованность растёт. Женщины чаще используют поисковые системы для получения информации об инсульте, чем мужчины. Наиболее осведомленными оказались Ленинградская, Московская и Тверская области, в остальных исследованных регионах необходимо дополнительное информирование населения о симптомах инсульта и способах первой помощи. **Выводы.** Самый большой уровень заинтересованности в теме «инсульт» среди жителей Центральной части России отмечается в Тверской и Нижегородской областях. Жители Московской области, региона с самой большой численностью населения, плохо информированы в области данного заболевания.

**Ключевые слова:** инсульт, ранние симптомы, поисковые системы, релевантность.

## ANALYSIS OF AWARENESS OF THE POPULATION IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIA ABOUT THE FIRST STROKE SYMPTOMS BY THE RELEVANCE OF INQUIRIES IN SEARCH SYSTEMS

A.A. GARMANOVA, A.M. MOROZOV, O.V. PELTIKHINA, E.A. SOBOL, Yu.E. MINAKOVA

Tver State Medical University, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100, Russia

**Abstract. The research purpose** is to assess the awareness of the first symptoms of stroke in Russia. **Materials and methods.** In the course of the study, we analyzed the statistics of queries about the first symptoms of a stroke on various search engine platforms. To determine the level of user awareness, we used such keywords as "stroke", "signs of stroke", "symptoms of stroke", "first symptoms of stroke". We reviewed data from *Google Trends*, keywords from Yandex and *Webmaster*. **Results and its discussion.** According to the World Health Organization (WHO) experts, stroke is the second leading cause of death in the world. For optimal care of a stroke patient, early detection of the disease and transportation to a medical organization is necessary, preferably before the end of the therapeutic window. This is possible with a high level of public awareness of the first signs of stroke. In this work, the level of awareness of residents of various regions of Russia about stroke was assessed by means of studying the relevance of queries in the search engines Yandex, Google and Mail.ru. The study showed that residents of our country are interested in the topic of "stroke" and this interest is growing. Women are more likely to use search engines for stroke information than men. The most knowledgeable were the Leningrad, Moscow and Tver regions, in the rest of the regions studied, additional informing the population about the symptoms of stroke and methods of first aid is needed. **Conclusions.** This study has shown that residents of our country are interested in the topic of "stroke" and this interest is growing. The highest level of interest among residents of the central part of Russia is noted in the Tver and Nizhny Novgorod regions. Residents of the Moscow region, the region with the largest population, are poorly informed about this disease.

**Keywords:** stroke, early symptoms, search engines, relevance.

**Введение.** По экспертным оценкам *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности [14].

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания сохраняют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с большой распространенностью, высоким уровнем инвалидизации и смертности, тенденцией к «омоложению» в последние годы. В России ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения занимают соответственно 1-е и 2-е места в структуре общей смертности, а инсульт остается главной причиной инвалидизации взрослого населения [13].

На прогноз инсульта влияет качество и время оказания помощи. Пациента следует доставить в больницу для оказания специализированной помощи в сроки «терапевтического окна» – в первые 3,5 часа заболевания. Такими данными располагает российское сообщество, однако вопрос о ширине терапевтического окна все еще остается открытым. Способствовать ранней диагностике и транспортировке больных может широкое распространение знаний о первых симптомах инсульта среди населения [12].

Узкое терапевтическое окно ограничивает лечение с помощью тромболитика и нейропротекции для

большинства пациентов с инсультом. Расширение терапевтического окна остается серьезной проблемой, до сих пор до конца не решенной [11].

Существуют различные способы увеличить терапевтическое окно, такие как протекция ГЭБ и таргетная терапия *HDAC2*, однако они требуют специальных навыков и аппаратуры, следовательно, не уменьшают потребности в ранней диагностике инсульта [10]. Кроме того, применение подобных методов значительно удорожает лечение, что может быть проблематично для региональных больниц, или же потребует задействования страховых компаний [8,9]. Удаленное консультирование осложняется проблемой охраны персональных данных пациента [7].

Более того, бригады скорой медицинской помощи на достаточно высоком уровне обеспечены медикаментами и необходимым оборудованием, на вызов «инсульт» вероятнее всего прибудет неврологическая бригада. Следовательно, раннее прибытие скорой помощи может обеспечить адекватную помощь пострадавшему [6]. К тому же, так как действующая законодательная база РФ гарантирует каждому гражданину возможность получения высокотехнологичной медицинской помощи, своевременная транспортировка повысит вероятность возможности получения такой помощи [5].

Именно по этим причинам важно стимулировать людей к оказанию первой помощи при инсульте. Недостаточная информированность о проблеме является одним из факторов, сдерживающих людей от оказания помощи в нестандартных ситуациях [4].

В современных реалиях наиболее доступным способом массового обучения считается интернет. Получив знания о первых симптомах *острой недостаточности мозгового кровообращения* (ОНМК), хотя бы из интернет-источников, большинство, даже без медицинского образования, будут способны оказать первую помощь больному и вызвать на место бригаду СМП. Поиск информации в интернете уже давно не новшество. Каждый день люди сталкиваются с необходимостью поиска информации, однако исполнение не всегда точно. Запросы могут быть различны по форме и компетентности от «Что такое инсульт?» до «Лечения инсульта в домашних условиях». По данным *Digital* в России интернетом пользуются 81% всего населения, причем 69% — ежедневно. Это означает, что число пользователей выросло на 3% по сравнению с 2019 годом, который насчитывал 78% населения, согласно данным компании *Mediascope*. По данным исследования компании *We Are Social* в среднем человек проводит в глобальной сети 7 часов 17 минут ежедневно [3].

Кроме того, во время пандемии многие школьники, студенты и работники перешли на дистанционное обучение, что, естественно, подняло спрос на такие платформы как *Google.ru* и *Yandex.ru*. Согласно источникам компании *Mediascope* на первом месте по

популярности находится *Google.ru* с аудиторией 78,8 млн человек (64,2% от населения), а *Yandex.ru* расположился на третьем месте с аудиторией 78 млн (63,6% от населения) [2].

Помимо таких крупных интернет платформ, как Гугл и Яндекс в России существуют и такие платформы, как *Mail.ru*, Рамблер и *Bing*. Как сообщает *SEO-AUDITOR – Mail.ru* пользуется 2,68%, *Bing* 0,41%, Рамблером меньше 0,23%, населения на май 2020 года [1].

Несмотря на то, что использование интернета в образовательных целях снизилось на 4% в 2020 году до 63%, по сравнению с 2018 годом (67%), поиск научной информации является одним из важнейших аспектов Рунета. Ежедневно обучающиеся ищут ответы на различные вопросы при подготовке к занятиям, написании рефератов и научных работ, из любопытства. На просторах интернета можно найти и скачать информацию в различных форматах: *DOC*, *HTML*, *PDF*, *XSL* [1].

Однако запроса и полученный ответ по ссылке соответствуют не всегда. Пользователь запомнит только ту информацию, что соответствовала его ожиданиям при запросе. Релевантность определяет степень удовлетворения пользователя поисковыми результатами, которые отобразились в ответ на его запрос. Поисковые системы отслеживают поведение пользователей на страницах и, исходя из этого, определяют их соответствие запросам. Если посетители, перейдя по ссылке, вскоре ее покидают, это снижает ее релевантность и, соответственно, понижает её позиции в поисковой выдаче. Поэтому сегодня у поисковиков в приоритете сайты с максимально раскрытым, полезным и содержательным контентом, который дает исчерпывающие ответы на вопросы пользователей. Именно такие ресурсы и пробиваются на лидирующие позиции в поисковых выдачах [23].

Определение релевантности запроса способно отражать реальный уровень заинтересованности населения конкретного региона в теме запроса [21,22].

Яндекс определяет релевантность по принципам ранжирования поиска. Процесс поиска нужной информации может занимать огромное количество времени, ранжирование используется для упорядочивания результатов, которые были найдены. Все эти правила работают автоматически по специальным алгоритмам. Все принципы ранжирования улучшают качество поиска. Яндекс в первых результатах показывает те документы, которые содержат наиболее подходящие пользователю ответы — то есть наиболее релевантные заданному запросу. Из всех возможных релевантных документов Яндекс всегда старается выбрать наилучший вариант [20].

Гугл определяет релевантность по принципам индексирования. То есть определяет, к какой теме от-

носиться тот или иной запрос. Алгоритмы Гугла анализируют наличие ключевых слов в поисковой строке. Пользователь вводит вопрос, поисковой запрос ищется в библиотеке данных Гугл, далее находит ответ, наиболее подходящий по релевантности, и выдает его. При ответе Гугл опирается не только на тему вопроса, но и на язык и регион, откуда поступил запрос [19].

Помимо стандартных алгоритмов, для уточнения поискового запроса сам пользователь может использовать специальные операторы поисковых систем. Это специальные символы, служащие командами для Гугла и Яндекс. С помощью их можно быстро найти нужные сведения в ее огромном потоке. Для любого человека 21 века самым полезным навыком является умение быстро находить и отбирать информацию. Среди поисковых операторов, которые понимают и Гугл и Яндекс – это «+», «-», «», «\*», «|», «~». Только для поисковой системы Яндекс – «title», «mime», «host», «site», «intext», «!» и другие. Вообще большая часть поисковых операторов уже интегрировано в самой системе Яндекс. Для Гугл – это «site», «related», «cache», «intitle» и другие. Так же нужно помнить, что можно комбинировать поисковые операторы для более скорого поиска интересующей информации, тем самым повысив эффективность работы [17].

Применение данных команд может повысить релевантность запросов.

**Цель исследования:** оценить осведомленность о первых симптомах инсульта на территории России.

**Материалы и методы исследования:** в ходе исследования был проведен анализ статистики запросов о первых симптомах инсульта на различных платформах поисковых систем. Для определения уровня осведомленности пользователей, использовали такие ключевые слова, как «инсульт», «признаки инсульта», «симптомы инсульта», «первые симптомы инсульта».

Были рассмотрены данные от *Google Trends*, ключевых слов от Яндекс и *Webmaster*. С помощью этих инструментов была определена популярность темы у населения, заинтересованность в ней в разных регионах страны.

В различных системах методика оценивания отличается. Так, для *Google Trends* применялась столбчатая шкала, в которой 100 – это наиболее популярный запрос в искомом регионе по заданной теме. При том, чем ниже баллы, тем менее заинтересован тот или иной регион в этом вопросе. Рассматривались запросы за период – с 19.09.2018 по 19.09.2020 [1].

Релевантность по Статистике ключевых слов от Яндекс определяется по «Региональной популярности». Сроки проверки статистики взяты за период – 90 дней для каждого региона РФ и с 01.09.2018 по 01.09.2020 для абсолютного значения показателей по всей России и отдельным регионам. Этот показатель

определяет долю, которую занимает регион в показах по данному слову, деленный на долю всех показов результатов поиска, пришедшихся на этот регион. Выражается в %. 100% и более – у данного региона повышенный интерес к этому запросу, менее 100%, то пониженный [23].

*Webmaster* – это сайт показывающий статистику по запросам в *Mail.ru* за 90 дней. Данный сайт позволяет сравнить количество уникальных профилей, которые вводили ключевые слова в поисковике. Помимо этого, программа позволяет сравнивать количество запросов по данным ключевым словам у женщин и мужчин [22].

Уровень осведомленности о первых симптомах инсульта был исследован в следующих субъектах РФ:

- Московская область;
- Ленинградская область;
- Тверская область;
- Свердловская область;
- Нижегородская область;
- Хабаровский край;
- Краснодарский край.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке результатов использовали относительные показатели. Для *Google Trends* оценка велась по столбчатой шкале. Из семи рассмотренных регионов наибольшее число запросов «инсульт» было в Ленинградской области. Общее число баллов по этому субъекту составляет 199, значит, жители данного региона, вероятно, наиболее информированы и по этому вопросу и заинтересованы в нем. Однако, по запросу «признаки инсульта» лидирует Нижегородская область со 100 баллами. Второе место по баллам занимает Свердловская область – 81. Меньше всех баллов по запросу «признаки инсульта» у Московской области – 26. По ключевому слову «симптомы инсульта» самое большое количество баллов у Ленинградской области – 100. Это максимальное количество, то есть жители этого региона являются самыми заинтересованными именно в первых симптомах инсульта. Московская область отстает по всем контрольным запросам с баллами 31 («инсульт»), 26 («признаки инсульта»), 64 («симптомы инсульта») (рис. 1).

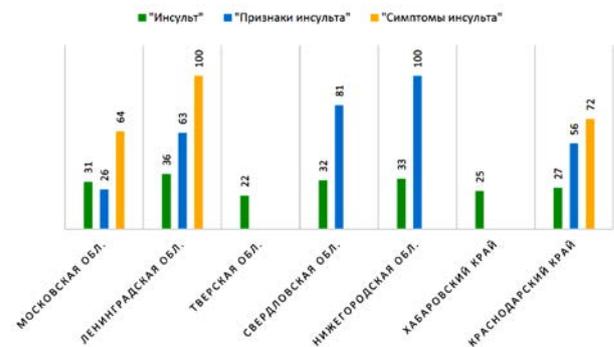


Рис. 1. Статистика ключевых слов в *Google Trends*

Статистика ключевых слов на Яндекс отличается от Google популярностью и ранжированием. Тверская область является лидером по запросам о признаках и симптомах инсульта. Самый большой показатель по Тверской области 502% по общему запросу. Такой повышенный интерес указывает на повышенную необходимость в данной информации у жителей тверского региона (рис. 2).

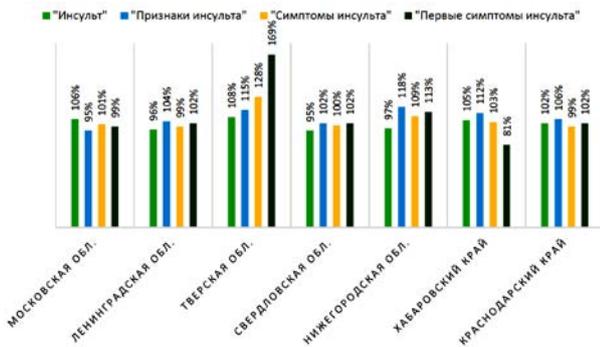


Рис. 2. Статистика запросов по ключевым словам в Яндекс

По запросу «инсульт» Тверская область занимает первое место 108%. Второе место принадлежит Московская область – 106%. Далее идет Хабаровский край (105%) и Краснодарский край (102%). В Нижегородской (97%) и Свердловской (95%) областях жители реже всего вводят запрос «инсульт» в Яндекс.

По ключевым словам: «признаки инсульта» и «симптомы инсульта» менее всех информированы жители Московской (95%, 101%) и Ленинградской (104%, 99%) области. По этим двум запросам опять же лидирует Тверская область со 128% и 115%. По запросу «первые признаки инсульта» пользователи Хабаровского края заинтересованы менее всех (81%), а наиболее заинтересованы снова пользователи Тверской области (169%). Второе место по этому ключевому словосочетанию разделили между собой Ленинградская, Свердловская области и Краснодарский край со 102%. Третье место у жителей Московской области (99%). Это указывает на то, что в субъектах РФ, процент которых ниже 100%, повышен риск не распознавания инсульта простыми жителями из-за незнания симптомов, которые по ошибке можно спутать, например, с алкогольным опьянением.

По запросу «инсульт» заинтересованность пользователей со всей России по абсолютному значению возросла за 2 года от 467 520 до 597 103. По запросам «признаки инсульта» и «симптомы инсульта» заинтересованность возрастает в зимний период (максимальное число – 39 908 в январе 2020 года). По этим же ключевым словам лидируют Ленинградская (2795; 2647) и Московская (2599; 2462) области. Последние позиции занимают Тверская область (341; 296) и Хабаровский край (268; 213) (рис. 3, 4).

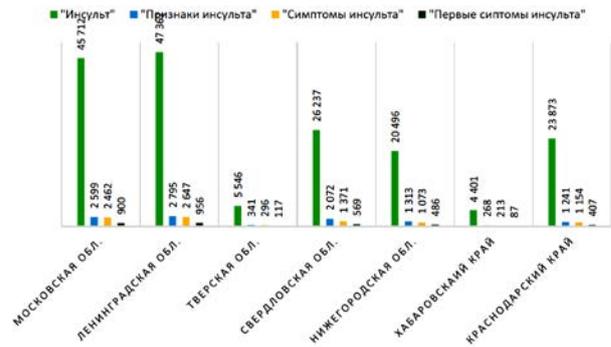


Рис. 3. Статистика максимального количества запросов по ключевым словам в Яндекс по регионам РФ

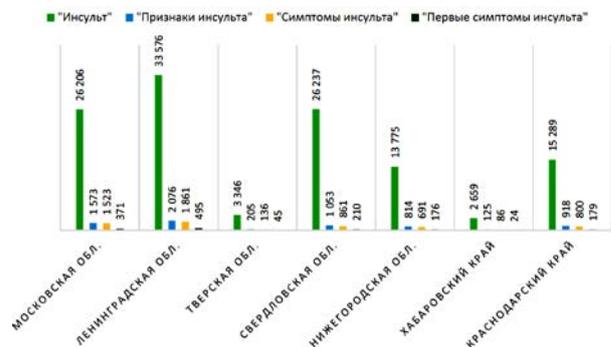


Рис. 4. Статистика минимального количества по ключевым словам в Яндекс по регионам РФ

По наиболее развернутому запросу «первые симптомы инсульта» первое место занимают Ленинградская (956) и Московская (900) области, а наименьшее количество запросов у жителей Тверской области (117) и Хабаровского края (87). Возможно, такой разброс цифр связан с большей населенностью первых двух регионов по сравнению с последними двумя. По каждому региону максимальное количество запросов по теме «первые симптомы инсульта» приходится на период с октября по январь. Самое минимальное количество запросов приходится с августа по сентябрь. Это может быть связано с особенностями организации досуга в эти периоды времени.

Поисковая система Mail.ru хоть и не столь востребована у жителей нашей страны, но все же ей пользуется почти 3% населения. Для сбора статистических данных использовался Webmaster. По количеству уникальных профилей, которые вводили запросы об инсульте, лидирует ключевое слово «инсульт» (157 запросов). Количество пользователей, искавших «признаки инсульта» – 64. Третье место занимает запрос «симптомы инсульта» с 31 запросом. Далее, идут пользователи, которые менее всего конкретизируют свой запрос и вводят в поисковой строке «первые симптомы инсульта». Из этого мы можем сделать вывод, что пользователем в основном более интересно само заболевание, чем его первые признаки (рис. 5).

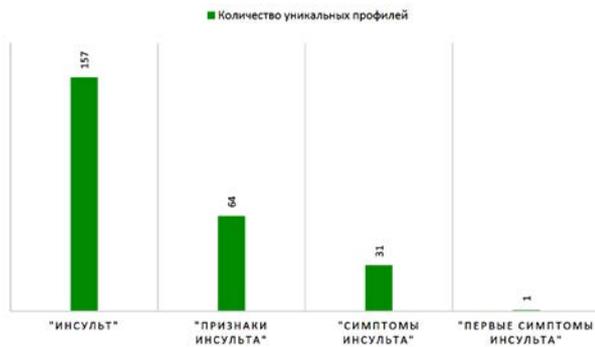


Рис. 5. Статистика уникальных профилей в Webmaster по ключевым словам в Mail.ru

По соотношению запросов от женщин и мужчин в поисковой системе Mail.ru лидирует женская половина – 76 (мужчины – 74). Вероятно, девушки более озабочены вопросом симптомов инсульта, возможно, так как традиционно заботу о пожилых родственниках берут на себя именно они (рис. 6).

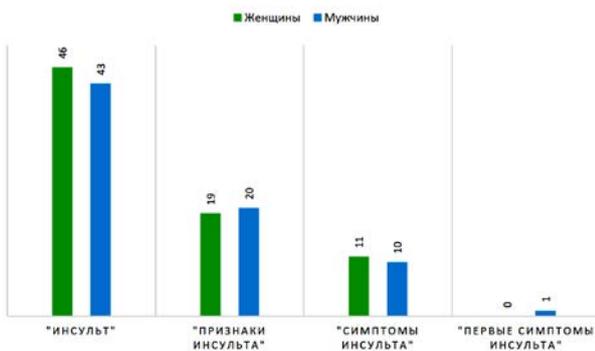


Рис. 6. Статистика заинтересованности женщин и мужчин по ключевым запросам в Webmaster в Mail.ru

**Заключение.** Данное исследование показало, что жители нашей страны заинтересованы в теме «инсульт» и эта заинтересованность растёт. Женщины чаще используют поисковые системы для получения информации об инсульте.

Северо-Западная часть России наиболее осведомлена и заинтересована в теме «Первые симптомы инсульта». Статистика показывает, что жители нашей страны достаточно часто ищут информацию об этом заболевании по стандартным ключевым словам. Женская половина более серьезно относится к этой проблеме и пробует разобраться в данной теме при помощи Интернета. К сожалению, небольшое количество людей конкретизируют свои запросы, что снижает точность ответа на вопрос. Однако пользователи ищут информацию в различных поисковых системах, что повышает эффективность поиска информации за счет различного ранжирования сайтов и информации в них.

Самый большой уровень заинтересованности среди жителей Центральной части России отмечается в Тверской и Нижегородской областях. К сожалению,

жители Московской области, региона с самой большой численностью населения (7 690 836 человек), плохо информированы в области такого заболевания, как инсульт и его признаками. Возможно, это связано с достаточно развитой медициной в этом регионе и высоким уровнем доверия населения к медикам.

#### Литература / References

1. Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=10149> (дата обращения 19.09.2020) / All-Russian Center for the Study of Public Opinion (VTsIOM) URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=10149> (date of treatment 09/19/2020). Russian.
2. Жуков С.В., Топалян К., Огнева Е.Ю., Чернигина Т., Рыбакова М.В., Морозов А.М. Актуализация проблем развития высокотехнологической медицинской помощи в России // ARCHIV EUROMEDICA. 2020. № 3(10). С. 18–21 / Zhukov SV, Topalyan K, Ogneva EYu, Chernigina T, Rybakova MV, Morozov AM. Aktualizatsiya problem razvitiya vysokotekhnologichnoy meditsinskoy pomoshchi v Rossii [Actualization of the problems of the development of high-tech medical care in Russia]. ARCHIV EUROMEDICA. 2020;3(10):18-21. Russian.
3. Игнатенко В.А., Морозов А.М. О проблемах бюджетного финансирования здравоохранения. Молодежь, Наука, Медицина. Материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, 2019. С. 419–421 / Ignatenko VA, Morozov AM. O problemakh byudzhethno finansirovaniya zdoravookhraneniya. Molodezh', Nauka, Meditsina. Materialy 65-y Vserossiyskoy mezhvuzovskoy studencheskoy nauchnoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem [On the problems of budgetary financing of health care. Youth, Science, Medicine. Materials of the 65th All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with International Participation]; 2019. Russian.
4. Исследовательская компания Mediascope URL: <https://mediascope.net/search/> (дата обращения 19.09.2020) / Research company Mediascope. Available from: <https://mediascope.net/search/>. (cited 09/19/2020). Russian.
5. Константинова Е.В., Шостак Н.А., Гиляров М.Ю. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта // Клиницист. 2015. № 9 (1). С. 4–12 / Konstantinova EV, Shostak NA, Gilyarov MYu. Sovremennyye vozmozhnosti reperuzionnoy terapii infarkta miokarda i ishemiceskogo insul'ta [Modern possibilities of reperfusion therapy of myocardial infarction and ischemic stroke]. Klinitsist. 2015;9(1):4-12. Russian.
6. Морозов А.М., Игнатенко В.А., Пельтихина О.В. Становление бесплатного здравоохранения. Молодежь и Медицинская Наука. Статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Редколлегия: М.Н. Калинин [и др.], 2019. С. 263–265 / Morozov AM, Ignatenko VA, Pel'tikhina OV. Stanovlenie besplatnogo zdoravookhraneniya. Molodezh' i Meditsinskaya Nauka. Stat'i VI Vserossiyskoy mezhvuzovskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem. Red-kollegiya: M.N. Kalinikin [i dr.]. 2019. С. 263–265 / Morozov AM, Ignatenko VA, Pel'tikhina OV. Stanovlenie besplatnogo zdoravookhraneniya. Molodezh' i Meditsinskaya Nauka. Stat'i VI Vserossiyskoy mezhvuzovskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem. Red-kollegiya: M.N. Kalinikin [i dr.]. [The emergence of free health care. Youth and Medical Science. Articles of the VI All-Russian Inter-university Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation. Editorial Board: M.N. Kalinikin [and others]]; 2019. Russian.
7. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Морозова А.Д., Пельтихина О.В. Анализ осведомленности о бактериофаготерапии в субъектах РФ на основании оценки релевантности запросов поисковых систем // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10, №2. С. 52–56 / Morozov AM, Mokhov EM, Kadykov VA, Askerov EM, Morozova AD, Pel'tikhina OV. Analiz osvedomlennosti o bakteriofagoterapii v sub'ektakh RF na osnovanii otsenki relevantnosti zaprosov poiskovykh sistem [Analysis of the awareness of bacteriophage therapy in the constituent entities of the Russian Federation based on the assessment of the relevance of search engine queries]. Biofarmatsevticheskiy zhurnal. 2018;10(2):52-6. Russian.
8. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Ядыкин Н.А., Пельтихина О.В. Способ выявления актуальности темы научной работы путем анализа поисковых систем. Приказ № 319 от 08.05.2018 о депонировании рукописи НОУ-ХАУ под №01-107. 15 с. / Morozov AM,

Mokhov EM, Kadykov VA, Yadykin NA, Pel'tikhina OV. Sposob yavleniya aktual'nosti temy nauchnoy raboty putem analiza poiskovykh sistem. Prikaz № 319 ot 08.05.2018 o deponi-rovaniy rukopisi NOU-KhAU pod №01-107 [A way to identify the relevance of the topic of scientific work by analyzing search engines. Order No. 319 of 05/08/2018 on the deposit of the KNOW-HOW manuscript under No. 01-107]. Russian.

9. Морозов А.М., Терехов В.М., Морозова А.В., Городничев К.И. Причины равнодушия общества к людям, нуждающимся в помощи. VOLGAMEDSCIENCE. Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием, 2020. С. 397–399 / Morozov AM, Terekhov VM, Morozova AV, Gorodnichev KI. Prichiny ravnodushiya obshchestva k lyudyam, nuzhdayushchimsya v pomoshchi. VOLGAMEDSCIENCE. Сборник тезисов VI Vserossiyskoy konferentsii molodykh uchennykh i studentov s mezhdunarodnym uchastiem [The reasons for society's indifference to people in need of help. VOLGAMEDSCIENCE. Collection of abstracts of the VI All-Russian conference of young scientists and students with international participation]; 2020. Russian.

10. Пархоменко А.А. Современное состояние системы оказания скорой медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в условиях города регионального значения // Бюллетень медицинских интернет-конференций Наука и инновации. 2015. Т. 5, № 3. С. 186–187 / Parkhomenko AA. Sovremennoe sostoyanie sistemy okazaniya skoroy meditsinskoj pomoshchi bol'nym s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya v usloviyakh goroda regional'nogo znacheniya [The current state of the system of providing emergency medical care to patients with acute cerebrovascular accidents in a city of regional importance]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy Nauka i innovatsii. 2015;5(3):186-7. Russian.

11. Пельтихина О.В., Морозов А.М., Белякова Ю.Д., Кадьков В.А., Аскеров Э.М., Хорак К.И. Законы о хранении и использовании персональных данных в медицине // Современный Ученый. 2020. №1. С. 260–264 / Pel'tikhina OV, Morozov AM, Belyakova YuD, Kadykov VA, Askerov EM, Khorak KI. Zakony o khraneni i ispol'zovanii personal'nykh dannykh v meditsine [Laws on the storage and use of personal data in medicine]. Sovremennyy Uchenyy. 2020;1:260-4. Russian.

12. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. Библиотека врача-специалиста. Неврология. Реаниматология. Нейрохирургия. Москва, GEOTAR-Media, 2019. С. 3–14 / Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Insul't. Poshagovaya instruktsiya. Biblioteka vracha-spetsialista. Nevrologiya. Reanimatologiya. Neyrokhirurgiya [Step-by-step instruction. Library of the medical specialist. Neurology. Reanimatology. Neurosurgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. Russian.

13. Принципы ранжирования поиска Яндекса URL: <https://yandex.ru/company/rules/ranking/> (дата обращения 19.09.2020) / The principles of ranking Yandex search. Available from: <https://yandex.ru/company/rules/ranking/> (date of treatment 09/19/2020). Russian.

14. Статистика ключевых слов на Яндекс URL: <https://wordstat.yandex.ru> (дата обращения 19.09.2020) / Keyword statistics on Yandex. Available from: <https://wordstat.yandex.ru> (date of treatment 09/19/2020). Russian.

15. Google Trends. URL: <https://trends.google.ru/trends/explore?date=today%205-y&geo=RU&q=undefined> (дата обращения 19.09.2020) / Google Trends. Available from: <https://trends.google.ru/trends/explore?date=today%205-y&geo=RU&q=undefined> (cited 19.09.2020).

16. Hasan T.F., Todnem N., Gopal N., Miller D.A., Sandhu S.S., Huang J.F., Tawk R.G. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke // Curr Cardiol Rep. 2019. Vol. 21, N10. P. 112. DOI: 10.1007/s11886-019-1217-6 / Hasan TF, Todnem N, Gopal N, Miller DA, Sandhu SS, Huang JF, Tawk RG. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. Curr Cardiol Rep. 2019;21(10):112. DOI: 10.1007/s11886-019-1217-6.

17. Lin Y.H., Dong J., Tang Y., Ni H.Y., Zhang Y., Su P., Liang H.Y., Yao M.C., Yuan H.J., Wang D.L., Chang L., Wu H.Y., Luo C.X., Zhu D.Y. Opening a New Time Window for Treatment of Stroke by Targeting HDAC2 // J Neurosci. 2017. Vol. 37, N 28. P. 6712–6728. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0341-17.2017 / Lin YH, Dong J, Tang Y, Ni HY, Zhang Y, Su P, Liang HY, Yao MC, Yuan HJ, Wang DL, Chang L, Wu HY, Luo CX, Zhu DY. Opening a New Time Window for Treatment of Stroke by Targeting HDAC2. J Neurosci. 2017;37(28):6712-6728. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0341-17.2017.

18. Search Console. URL: [https://support.google.com/webmasters/answer/70897?hl=ru&ref\\_topic=4581229](https://support.google.com/webmasters/answer/70897?hl=ru&ref_topic=4581229) (дата обращения 19.09.2020) / Search Console. Available from: [https://support.google.com/webmasters/answer/70897?hl=ru&ref\\_topic=4581229](https://support.google.com/webmasters/answer/70897?hl=ru&ref_topic=4581229) (cited 19.09.2020).

19. SEO-AUDITOR // Глобальная статистика Интернета URL:<https://www.seo-auditor.com.ru> (дата обращения 19.09.2020) / SEO-AUDITOR // Global Internet Statistics. Available from: <https://www.seo-auditor.com.ru> (date of treatment 09/19/2020).

20. SEO-Блог Site Clinic URL: <https://siteclinic.ru/blog/raznoe/chto-takoe-relevantnost/#3> (дата обращения: 19.09.2020) / SEO Blog SiteClinic URL: <https://siteclinic.ru/blog/raznoe/chto-takoe-relevantnost/#3> (date of treatment 09/19/2020).

21. SEO-продвижение URL: <https://altblog.ru/operatory-poiskovyh-sistem/> (дата обращения 19.09.2020) / SEO-продвижение URL Available from: <https://altblog.ru/operatory-poiskovyh-sistem/> (cited 19.09.2020).

22. Sifat A.E., Vaidya B., Abbruscato T.J. Blood-Brain Barrier Protection as a Therapeutic Strategy for Acute Ischemic Stroke // AAPS J. 2017. Vol. 19, N4. P. 957–972. DOI: 10.1208/s12248-017-0091-7 / Sifat AE, Vaidya B, Abbruscato TJ. Blood-Brain Barrier Protection as a Therapeutic Strategy for Acute Ischemic Stroke. AAPS J. 2017;19(4):957-72. DOI: 10.1208/s12248-017-0091-7.

23. Webmaster URL: <https://webmaster.mail.ru/querystat> (дата обращения 19.09.2020) / Webmaster Available from: <https://webmaster.mail.ru/querystat> (Cited: 19.09.2020).

#### Библиографическая ссылка:

Гарманова А.А., Морозов А.М., Пельтихина О.В., Соболев Е.А., Минакова Ю.Е. Анализ осведомленности населения различных регионов России о первых симптомах инсульта // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 15–20. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-15-20.

#### Bibliographic reference:

Garmanova AA, Morozov AM, Peltikhina OV, Sobol EA, Minakova YuE. Analiz osvedomlennosti naseleniya razlichnykh regionov rossii o pervykh simptomakh insul'ta [Analysis of awareness of the population in different regions of Russia about the first stroke symptoms by the relevance of inquiries in search systems]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:15-20. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-15-20. Russian.

УДК: 616.831-001:616-71

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-21-24

СТАБИЛОТРЕНИНГ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Н.С. БОФАНОВА\*, Н.В. АРТЮШИНА\*\*, Ю.Е. ДОЛГОВА\*\*, Е.В. АЛЕХИНА\*

\* ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия

\*\* ГБУЗ «Пензенский областной госпиталь для ветеранов войн»,  
ул. Проспект Победы, д. 122 «Б», г. Пенза, 440066, Россия, e-mail: neurology-pgu@mail.ru

**Аннотация.** Медицинская реабилитация пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы – важная медико-социальная проблема, которая связана с высоким уровнем временной нетрудоспособности и инвалидизации пациентов данной категории. **Цель исследования** – оценить эффективность стабилотметрического тренинга как средства реабилитации у больных с последствиями черепно-мозговой травмой. **Материалы и методы исследования.** Обследованы 60 пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. Терапия всех больных включала медикаментозное лечение, занятия лечебной физкультурой, физиолечение, медико-психологическую реабилитацию. 30 пациентов составили первую группу исследования, включенные в программу стабилотренинга, вторую группу составили 30 пациентов, которым занятия не проводились. **Результаты и их обсуждение.** Использование стабилотренажера позволяет способствовать восстановлению когнитивных функций у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. По результатам краткой шкалы психического статуса у больных 1 группы, которые были включены в программу «Тренажер равновесия» и проходили занятия на стабилотренажере, общая сумма баллов по шкале увеличилась на 8,41% после проведенного лечения. Анализ результатов теста литеральных ассоциаций показал, что беглость речи у больных с последствиями черепно-мозговой травмы, которые проходили курс стабилотренинга, улучшилась на 20,3%, тест связи цифр, букв показал улучшение функции внимания у данной категории больных на 6,70%. Анализ результатов теста 10 слов (воспроизведение без подсказки) показал, что функция памяти улучшилась на 20,36% у пациентов 1 группы, которые проходили стабилотренинг. **Заключение.** Таким образом, стабилотренинг в медицинской реабилитации пациентов способствует повышению эффективности восстановительной терапии, что проявляется не только в улучшении клинических показателей, результатах проведения стабилотметрического исследования, но также повышает результативность нейропсихологических тестов, оценивающих когнитивные функции, уменьшить степень выраженности хронического болевого синдрома.

**Ключевые слова:** стабилотренинг, биологическая обратная связь, черепно-мозговая травма, когнитивные расстройства, хронический болевой синдром.

STABILOTRAINING IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF CRANIAL INJURY

N.S. BOFANOVA\*, N.V. ARTYUSHINA\*\*, Y. DOLGOVA\*\*, E.V. ALEKHINA\*

\*Penza State University, Krasnaya Str., 40, Penza, 440026, Russia

\*\*Penza Regional Hospital for War Veterans, Victory Avenue 122 «B», Penza, 440066, Russia,  
e-mail: neurology-pgu@mail.ru

**Abstract.** Rehabilitation of patients with the consequences of brain injury is an important social problem, which is associated with a high level of temporary disability and disability of patients in this category. **The research purpose** was to evaluate the effectiveness of stabilotraining as a means of rehabilitation in patients with the consequences of brain injury. **Materials and methods:** 60 patients with the consequences of brain injury were examined. 30 patients were included in the first group of the study, which was carried out a program of stabilotraining, the second group consisted of 30 patients who were not trained on a stabilotraining apparatus. **Results.** According to the results of a short scale of mental status in patients of the 1 group who were included in the program "balance simulator" and took classes on a stable exercise machine, the total score on the scale increased by 8.41% after treatment. Test results and analysis of literal associations showed that speech fluency, which was undergoing stabilising improved by 20.3%, the test connection numbers, letters, showed improvement of function of attention in this category of patients by 4.56% for part A for part b of 6.70%. When analyzing the severity of chronic pain syndrome according to the results of the visual analogue scale assessment in group 1, the pain syndrome became less pronounced in 46.7% of patients. **Conclusions.** Stabilotraining in the medical rehabilitation of patients contributes to improving the effectiveness of rehabilitation therapy, increases the effectiveness of neuropsychological tests that assess cognitive functions, reduce the severity of chronic pain syndrome.

**Keywords:** stabilotraining, biofeedback, traumatic brain injury, cognitive disorders, chronic pain.

**Введение.** Реабилитация больных с последствиями черепно-мозговой травмы (ПЧМТ) различной степени тяжести является актуальной проблемой современной неврологии, потому что такие пациенты чаще всего трудоспособного возраста, что является причиной их длительной временной нетрудоспособности [1,3]. К последствиям черепно-мозговой травмы, социально дезадаптирующие пациентов,

можно отнести: постуральные нарушения, двигательные расстройства, хронический болевой синдром, снижение когнитивных функций. Вопрос эффективной медицинской реабилитации таких пациентов требует современного подхода и поиска новых методов лечения и реабилитации [2]. В доступных литературных источниках, как зарубежных, так и отечественных, имеются лишь немногочисленные результаты исследования, которые посвящены изучению

влияния стабилотренинга с принципом *биологической обратной связи* (БОС) в медицинской реабилитации пациентов с ПЧМТ [4,5]. Изучение влияния стабилотренинга с применением принципа БОС в лечении и реабилитации пациентов с ПЧМТ, а именно постуральных, когнитивных нарушений, хронического болевого синдрома, являются актуальными и требуют особенного внимания.

**Цель исследования** – оценить эффективность стабилометрического тренинга как средства медицинской реабилитации у больных с ПЧМТ.

**Материалы и методы исследования.** При проведении исследования были обследованы 60 (100%) больных в отделении неврологии Пензенского госпиталя для ветеранов войн. Всем больным с ПЧМТ, включенным в данное исследование, был установлен диагноз ПЧМТ травмы средней степени тяжести, имеющий документальное подтверждение. Все больные были в возрасте от 22 до 67 лет, средний возраст –  $58 \pm 3,8$  лет. *Критерии включения* составили следующие параметры: факт документально подтвержденной ЧМТ, наличие неврологических симптомов и синдромов у пациентов, появившиеся после ЧМТ (факт также имел подтверждение в медицинской документации). Из 54 пациентов (90,0%) с момента факта ЧМТ прошло более пяти лет, у 6 пациентов (10,0%) с момента ЧМТ прошло менее пяти лет. Были исключены из исследования пациенты, которые имели органическое поражение вещества головного мозга, а также тяжелую сопутствующую патологию. В проведенном исследовании в контрольную группу были включили 20 мужчин в возрасте от 18 лет до 72 лет, средний возраст которых составил –  $52 \pm 2,7$  лет. Всем больным проводилось обследование (физикальный осмотр, оценка неврологического статуса, нейропсихологическое исследование, лабораторное обследование, компьютерная томография, стабилометрическое исследование). У пациентов с ПЧМТ нейропсихологическое обследование включало оценку состояния с использованием следующих шкал и тестов: краткая шкала оценки психического статуса (*MMSE*), тест связи букв, цифр, часть А (числа от 1 до 25) и часть В (числа от 1 до 13 вместе с буквами от А до М), тест «10 слов» с воспроизведением слов свободно и воспроизведением слов с подсказкой, тест литеральных ассоциаций, степень выраженности хронической боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли. Стабилометрическое исследование пациентов осуществлялось с проведением теста Ромберга в течение 51 сек. (глаза открытые, глаза закрытые) [3]. Медицинская реабилитация больных с ПЧМТ состояла из медикаментозной терапии, медико-психологическую реабилитации, которая проводилась клиническим психологом отделения неврологии, физиотерапевтических процедур, занятий лечебной физкультурой. Стабилотренинг прово-

дился 30 пациентам с применением стабилометрической платформы «МБН-Стабило» (Россия). Эти пациенты составили 1 группу. Занятия с использованием БОС-терапии проходили ежедневно с применением реабилитационной программы «Тренажер равновесия» (МБН, Россия). В время тренировочных занятий пациенты с помощью БОС технологии (зрительной, звуковой) осуществляли тренировку равновесия, когнитивных функций, двигательных нарушений. Пациенты воздействовали на стабилометрическую платформу с помощью смещения *общего центра давления* (ОЦД), индивидуально разработанными положениями [6]. В качестве тренировочных заданий применялись различные программы: тренажеры «Пчела», «Мыльные пузыри», «Стрелок», «Мишень». Занятия проходили ежедневно, в течение всего периода госпитализации, за исключением выходных дней (средняя продолжительность тренировок на стабилотренажере составила  $10,0 \pm 3,6$  дней). Вторую группу составили 30 (50,0%) пациентов, которым было выполнено медикаментозное лечение, осуществлялась медико-психологическая реабилитация с клиническим психологом отделения неврологии, занятия ЛФК, физиотерапевтические процедуры. Проведение стабилотренинга у данной категории пациентов не осуществлялось. Одобрение на проведение данного исследования было получено в Локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Полученные в ходе проводимого исследования результаты были обработаны на персональном компьютере, с использованием пакета программы *Microsoft Office 2017*, а также программы *Statistica for Windows*, версия 8.0 (*StatSoft, USA*). При нормальном распределении признака для проверки нулевой гипотезы применяли параметрический критерий *t* Стьюдента, при ненормальном распределении совокупности – непараметрический критерий Манна-Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** При неврологическом осмотре у больных с ПЧМТ средней степени тяжести частота определения клинических синдромов определялась следующим образом: вестибуло-атактический – у 55,0% больных (33 человека), астенический синдром определялся соответственно у 65,0% пациентов (39 человек), синдром вегетативной дисфункции составил 61,7% от общего количества, когнитивных функций снижены были у 51,7% больных, церебрально-очаговый синдром составил 41,7% (25 пациентов), психоорганический синдром – у 7 (11,7%) пациентов, хроническая боль определена у 37 (61,7%) больных с ПЧМТ, ликвородинамические расстройства выявлены в 13,3% случаев (8 пациентов).

Анализ данных методов нейровизуализации (компьютерной томографии головного мозга) у пациентов с ПЧМТ определил в 40% тканевые нарушения

(посттравматический арахноидит, посттравматические кисты, поражение черепных нервов), изменения в субарахноидальном пространстве составили у 20,0% пациентов, ликворные последствия, такие как посттравматическая гидроцефалия были у 23,0% больных с ПЧМТ. Результаты проведенного стабилметрического исследования и нейропсихологического обследования представлены в табл. 1, 2.

психического статуса у больных 1 группы, которые были включены в программу «Тренажер равновесия» и проходили занятия на стабилотренажере, общая сумма баллов по шкале увеличилась на 8,41%, составив 27,74±0,76 после проведенного лечения. У пациентов 2 группы, которые не проводили курс БОС-терапии, данный показатель изменился незначительно, на 3,12%. Анализ результатов теста литеральных ассоциаций показал, что беглость речи у больных с ПЧМТ, которые проходили курс стабилотренинга, улучшилась на 20,3%, пациенты 2 группы имели результат – 15,11±3,25, что отличался незначительно от начального показателя. Тест связи цифр, букв у пациентов с ПЧМТ, которые были включены в 1 группу, показал улучшение функции внимания у данной категории больных на 4,56%

Таблица 1

Стабилметрические параметры у пациентов с ПЧМТ

Показатель	1 группа		2 группа		группа контроля
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
S (мм <sup>2</sup> ), глаза открытые	243,79±17,24*	174,86±18,98*	235,98±12,19*	185,76±16,29*	72,36±9,82
S (мм <sup>2</sup> ) глаза закрытые	443,24±27,34*	326,24±27,22*	421,27±22,52*	385,28±22,34*	109,57±14,23
V (мм/сек) глаза открыты	16,14±3,12*	11,14±2,76*	15,34±3,48*	13,26±3,19*	7,22±3,65
V (мм/сек) глаза закрыты	18,42±2,27*	14,23±2,24*	20,02±2,21*	19,18±1,87*	12,87±4,27

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении с группой контроля

Таблица 2

Результаты нейропсихологического обследования

Тест	1 группа		2 группа		контрольная группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
MMSE	25,43±0,96*	27,74±0,76	26,13±0,56*	26,97±0,85	29,89±0,53
Литерер. ассоциации	12,99±4,15*	14,91±3,87*	14,95±4,17*	15,11±3,25*	19,12±2,41
Тест 10 сл.	4,81±2,15*	6,04±1,73	4,60±2,11*	4,13±2,18*	6,81±1,89
Тест 10 сл. (с подсказ.)	7,95±2,45*	8,89±1,55	7,21±2,62*	7,72±1,76*	9,13±1,42
Часть А (тест связи цифр, букв)	49,85±14,25*	47,48±11,47*	52,27±9,23*	54,72±12,79*	35,46±8,24
Часть В (тест связи цифр, букв)	103,97±21,2*	98,62±22,78*	102,27±22,98*	99,39±23,11*	76,94±9,54

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении с группой контроля

При сравнении результатов компьютерной томографии головного мозга с результатами проведенного стабилметрического исследования взаимосвязей, достоверных изменений не было определено. То есть, выраженное изменение стабилметрических показателей при стабилметрическом исследовании нельзя соотносить с теми изменениями, которые были выявлены при проведении компьютерной томографии. Данный факт свидетельствует, что постуральные расстройства, регистрируемые с помощью стабилметрической платформы, обусловлены изменениями на различных уровнях статокINETической системы, которые не всегда визуализируются при проведении компьютерной томографии. При анализе результатов проведения занятий на стабилотренажере с использованием принципа БОС определена различная степень восстановления когнитивных функций у пациентов с ПЧМТ. По результатам краткой шкалы

для части А, для части В – 6,70%. Пациенты 2 группы, не включенные в программу БОС-терапии, имели соответственно следующие изменения в показателях для части А – 2,97%, и для части В – 2,78%. Анализ результатов теста 10 слов (воспроизведение без подсказки) показал, что функция памяти улучшилась на 20,36% у пациентов 1 группы, которые проходили стабилотренинг, при отсроченном воспроизведении слов без подсказки, показатель соответственно составил – 13,8%, что достоверно (p<0,05) превышает показатели пациентов 2 группы, которым не проводились занятия на стабилотренажере. При анализе степени выраженности хронического болевого синдрома (по результатам оценки по визуальной аналоговой шкале) у пациентов 1 группы болевой синдром стал менее выражен у 46,7% пациентов, у пациентов 2 группы данный показатель соответственно составил 33,3%.

Заключение. Стабилотренинг с использованием технологии БОС способствует повышению эффективности восстановительной терапии при реабилитации пациентов с ПЧМТ. Данный факт проявляется не только в улучшение клинических показателей, результатах проведения стабилметрического исследования, характеризующих постуральную функцию, но также повышает результативность нейропсихологических тестов, оценивающих когнитивные функции, уменьшить степень выраженности

хронического болевого синдрома.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** проведение данного исследования, а также написание работы не имела спонсорской поддержки

**Литература / References**

1. Бофанова Н.С., Ермолаева А.И. Клинико-функциональные особенности и лечение последствий легкой черепно-мозговой травмы различной этиологии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2014. №1 (29). С. 37–45 / Bofanova NS, Ermolaeva AI. Kliniko-funktsional'nye osobennosti i lechenie posledstviy legkoy cherepno-mozgovoy travmy razlichnoy etiologii [Clinical and functional features and treatment of the consequences of mild traumatic brain injury of various etiologies]. Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences. 2014;1(29):37-45. Russian.

2. Горянная Н.А., Ишекова Н.И., Ишеков А.Н., Джгаркава О.В. Динамика показателей опорной симметрии и баланса в результате стабилотренинга на втором этапе реабилитации у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава // Современные проблемы науки и образования. 2020. №3. С. 99 / Goryannaya NA, Isheкова NI, Ishekov AN, Dzhgarkava OV. Kliniko-funktsional'nye osobennosti i lechenie posledstviy legkoy cherepno-mozgovoy travmy razlichnoy etiologii [Dynamics of indicators of support symmetry and balance as a result of stabilization training at the second stage of rehabilitation in patients after hip arthroplasty]. Modern problems of science and education. 2020;3:99. Russian.

3. Мельникова Е.А., Рудь И.М., Рассулова М.А. Стабилотренинг с биологической обратной связью в реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата // Доктор.Ру. 2019. № 1 (156). С. 53–58 / Melnikova EA, Rud IM, Rassulova MA. Stabilotrening s biologicheskoy obratnoy svyaz'yu v reabilitatsii patsientov s

zabolevaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata [Stabilization training with biofeedback in the rehabilitation of patients with diseases of the musculoskeletal system]. Doktor.Ru. 2019;1(156):53-8. Russian.

4. Плишкина Е.А., Бейн Б.Н. Влияние стабилотметрического тренинга на постуральную устойчивость больных в остром периоде ишемического инсульта // Вятский мед. вестн. 2016. №1 (49). С. 25–29 // Plishkina EA, Bejn BN. Vliyaniye stabilometricheskogo treninga na postural'nuyu ustoychivost' bol'nykh v ostreysheem periode ishemicheskogo insul'ta [Vliyaniye stabilometricheskogo treninga na postural'nuyu ustoychivost' bol'nykh v ostreysheem periode ishemicheskogo insul'ta]. Vyatskij med. vestn. 2016;1(49):25-9. Russian.

5. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А. Диагностика постуральных нарушений у пациентов с сенсорными хроническими нейропатиями // Сиб. мед. обозрение. 2015. №3. С. 42–46 / Popova TE, Shnajder NA. Diagnostika postural'nykh narusheniy u patsientov s sensornymi khronicheskimi neyropatiyami [Diagnostika postural'nykh narusheniy u patsientov s sensornymi khronicheskimi neyropatiyami]. Sib. med. obozrenie. 2015;3:42-6. Russian.

6. Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Клишевская Н.Н., Павловская Т.С. Результаты тренировки постуральной и когнитивной функции у пациентов с хроническими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения с применением статической и динамической стабилотренинга. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. Минск: Профессиональные издания, 2015. С. 69–78 / Sidorovich EK, Likhachev SA, Klishevskaya NN, Pavlovskaya TS. Rezul'taty trenirovki postural'noy i kognitivnoy funktsii u patsientov s khronicheskimi ishemicheskimi narusheniyami mozgo-vogo krovoobrashcheniya s primeneniem staticheskoy i dinamicheskoy stabilotrenirovki. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa [Results of postural and cognitive function training in patients with chronic ischemic cerebrovascular accidents using static and dynamic stabilotrening. Neurology and neurosurgery. Eastern Europe]. Minsk: Professional publications; 2015. Russian.

**Библиографическая ссылка:**

Бофанова Н.С., Артюшина Н.В., Долгова Ю.Е., Алехина Е.В. Стабилотренинг в реабилитации пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 21–24. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-21-24.

**Bibliographic reference:**

Bofanova NS, Artyushina NV, Dolgova Y, Alekhina EV. Stabilotrening v reabilitatsii patsientov s posledstviyami cherepno-mozgovoy travmy [Stabilotrening in the rehabilitation of patients with consequences of cranial injury]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:21-24. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-21-24. Russian.

УДК: 616.12-005.4:616.379

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-25-28

## ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И КЛЕТЧНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ИБС И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Ю.А. КОТОВА, А.А. ЗУЙКОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ,  
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

**Аннотация.** Основная заболеваемость и смертность в мире обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, в структуре которых наибольший процент составляет ишемическая болезнь сердца. Основной причиной развития ишемической болезни сердца является атеросклероз. За последние годы был совершен прогресс в понимании формирования атеросклероза. На сегодняшний день известно, что липопротеины сами по себе не могут объяснить механизм развития атеросклероза. Ряд факторов, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и активация иммунной системы являются важными модуляторами формирования и обострения данной патологии. Считается, что прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца обусловлен в первую очередь тяжестью коронарного атеросклероза. Но не стоит забывать про наличие у пациентов коморбидной патологии, которая приобретает все большую актуальность и оказывает влияние на качество жизни таких больных. Особое место в структуре коморбидной патологии занимает ожирение. **Цель исследования** – определить распространенность ожирения среди больных стабильной ишемической болезнью сердца, а также оценить изменение маркеров повреждения эндотелия и клеточного стресса в зависимости от наличия сопутствующего ожирения. **Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования стало обследование 336 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца. Выраженность коронарного атеросклероза определяли по индексу *Gensini*. **Результаты и их обсуждение.** При оценке выраженности коронарного атеросклероза установлено, что в группе без ожирения большая часть больных не имели признаков поражения коронарного русла и отнесены к группе без признаков поражения коронарного русла, с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза оказалось 23,8% больных, с признаками гемодинамически значимого атеросклероза также оказалось 23,8% больных. Установлено, что у больных с сопутствующим ожирением выше показатели окислительных модифицированных белков, гомоцистеина, С-реактивного белка и ниже – показатели активности супероксиддисмутазы, белков теплового шока 70 и шаперонной активности белка теплового шока 70.

**Ключевые слова.** Ишемическая болезнь сердца, ожирение, коронарный атеросклероз.

## STUDY OF MARKERS OF ENDOTHELIAL DAMAGE, OXIDATIVE AND CELLULAR STRESS IN PATIENTS WITH IHD AND CONCOMITANT OBESITY

Yu. A. KOTOVA, A. A. ZUIKOVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Russian Federation,  
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

**Abstract.** The main morbidity and mortality in the world is caused by cardiovascular diseases. In the structure of cardiovascular diseases, the largest percentage is coronary heart disease. The main cause of coronary heart disease is atherosclerosis. In recent years, progress has been made in understanding the formation of atherosclerosis. The data show that lipoproteins alone can't explain the mechanism of development of atherosclerosis. A number of factors, such as oxidative stress, endothelial dysfunction and activation of the immune system are important modulators of the formation and exacerbation of this pathology. To date, it is believed that the prognosis of patients with stable coronary heart disease is primarily due to the severity of coronary atherosclerosis. But do not forget about the presence of comorbid pathology in patients, which is becoming increasingly relevant and has an impact on the quality of life of such patients. Obesity occupies a special place in the structure of comorbid pathology. **The research purpose** was to determine the prevalence of obesity among patients with stable coronary heart disease, as well as to evaluate changes in markers of endothelial damage and cellular stress depending on the presence of concomitant obesity. **Materials and methods.** The material for the study was a survey of 336 patients diagnosed with coronary heart disease. The severity of coronary atherosclerosis was determined by the *Gensini* index. **Results and its discussion.** When assessing the severity of coronary atherosclerosis, it was found that in the group without obesity, most of the patients had no signs of coronary artery disease and were assigned to the GS0 group, 23.8% of patients showed signs of hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis (group GS1), and 23.8% of patients also showed signs of hemodynamically significant atherosclerosis. It was found that patients with concomitant obesity have higher rates of oxidative modified protein, homocysteine, C-reactive protein and lower activity of superoxide dismutase, heat shock proteins 70 and chaperone activity of heat shock proteins 70.

**Keywords.** Coronary heart disease, obesity, coronary atherosclerosis.

**Актуальность.** Основная часть заболеваемости и смертности в мире обусловлена *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ). В структуру ССЗ большой вклад вносит *ишемическая болезнь сердца* (ИБС) [4,6]. Основной причиной развития ИБС является атеро-

склероз [9]. За последние годы был совершен прогресс в понимании патогенеза атеросклероза. Важно заметить, что на сегодняшний день показано, что только липопротеины сами по себе не могут объяснить механизм развития атеросклероза. Ряд факто-

ров, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и активация иммунной системы являются важными модуляторами формирования и обострения данной патологии [1,11]. На сегодняшний день считается, что прогноз больных стабильной ИБС обусловлен в первую очередь тяжестью коронарного атеросклероза. Но не стоит забывать про наличие у пациентов коморбидной патологии, которая приобретает все большую актуальность и оказывает влияние на качество жизни таких больных [7,8]. Особое место в структуре коморбидной патологии занимает ожирение [2]. Ожирение провоцирует развитие выраженного воспаления, что способствует формированию дисфункции митохондрий, что в свою очередь ведет к накоплению активных форм кислорода и активации оксидативного стресса (как перекисного окисления липидов, так и окислительной модификации белков (ОМБ) [8,9].

**Цель исследования** – определить распространенность ожирения среди больных стабильной ИБС, а также оценить изменение маркеров повреждения эндотелия и клеточного стресса в зависимости от наличия сопутствующего ожирения.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования стало обследование 336 пациентов с диагнозом ИБС, верифицированных стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 178 женщин и 158 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет, средний возраст  $61,8 \pm 8,1$  лет.

Всем пациентам проводили стандартное обследование с измерением роста и веса, окружности талии, расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерением уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Определяли показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеины низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеины высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ); глюкозу.

Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением коронароангиографии по методике Judkins (1967 г.). Исследование проводилось при помощи ангиографической системы «General Electric Innova 3100» (GE Healthcare, USA). Доступ осуществлялся правым трансфеморальным доступом по Seldinger.

Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini (GS) [3, 10]. Выборка носила сплошной характер. По индексу GS пациенты были разделены на 3 группы: GS0 – 162 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS1 – 80 пациентов с гемодинамически не значимым поражением коронарного русла, GS2 – 94 пациента с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

В качестве маркеров окислительного стресса были взяты окисленные модифицированные белки и антиоксидантный фермент супероксиддисмутаза

(СОД). Определение ОМБ в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [5]. Оптическую плотность 2,4 – динитрофенилгидразонов регистрировали на приборе спектрофотометр СФ – 36: при длине волны 356 нм и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 нм 530 нм – альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо). Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом с расчетом процента гашения.

Для определения уровня гомоцистеина, как маркера эндотелиальной дисфункции, использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (производитель «Axis-Shield»).

Как маркеры клеточного стресса рассматривались белки теплового шока 70 (БТШ70) и их шаперонная активность (ША) (способность шаперонов восстанавливать нативную структуру поврежденных белков). БТШ70 определяли методом ИФА (Elisa Kit for HSP70 производитель Cloud-Clone corp.). ША БТШ70 определяли путем мониторинга дитиотриетол-индуцированной агрегации инсулина в организме человека с помощью рекомбинантного БТШ70 (HSPA1A) (производитель Cloud-Clone corp.) [12].

Уровень высокочувствительного C-реактивного белка (вчСРБ) определялся с помощью набора High sensitive Elisa Kit for C reactive protein (производитель Cloud-Clone Corp.).

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2017 и SPSS Statistics 20.0. Описание признаков представлено в виде  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – 25-ый и 75-ый квартили. Парное сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (достоверными считались различия при  $p < 0,05$ ). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена, который считался значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди обследованных пациентов 76 больных имели ожирение, 260 больных не имели. Достоверной взаимосвязи между полом и наличием ожирением установлено не было ( $\chi^2_{(1)}$  Пирсона = 1,338,  $p = 0,247$ ;  $\varphi = 0,089$ ,  $p = 0,247$ ). Среди больных без ожирения было 144 женщины и 116 мужчин, среди больных с ожирением – 34 женщины и 42 мужчины. Пациенты были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,749$ ). По статусу курения пациенты были сопоставимы: и в одной, и в другой группе пациентов было 50% курящих и 50% некурящих.

Дислипидемия чаще встречалась у больных с сопутствующим ожирением, и ее распространенность среди таких больных составила 71,1%. В группе без ожирения распространенность дислипидемии была гораздо меньше: она лишь в 43,9% случаев была зарегистрирована. Между наличием дислипидемии и

Таблица 2

Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Ожирение + (n=76)	Ожирение - (n=260)	Значение p
ОХС, ммоль/л	7,05 [4,8;7,35]	5,5 [4,5;5,9]	3,4E-06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [1,8;4,6]	2,6 [2,3; 3,1]	0,173
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,9;1,2]	1,1 [1,0;1,1]	0,220
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2;1,1]	1,2 [1,1;1,5]	0,159
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,2;7,0]	5,5 [4,9;6,1]	0,37
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,3 [9,2;11,99]	9,9 [9,5;11,4]	0,027
Вч-СРБ, мг/л	2,1 [0,2;7,7]	0,1 [0,01;2,1]	6,03E-06
СОД, %	35,3 [32,3;37,2]	38,5 [35,05;39,1]	0,001
АДФГн, усл. Ед/мг	24,8 [23,6; 27,0]	22,9 [22,01;25,7]	0,118
КДФГн, усл. Ед/мг	20,6 [20,4;22,9]	20,3 [19,8;22,3]	0,040
АДФГо, усл. Ед/мг	10,9 [10,4; 12,3]	10,7 [10,5;11,3]	0,082
КДФГо, усл. Ед/мг	7,7 [3,01; 8,8]	6,3 [2,4;7,9]	0,016
БТШ70, нг/мл	1,43 [1,02;1,9]	2,12 [1,4;2,9]	0,00002
ША БТШ70, %	68,3 [58,8;68,5]	72,3 [61,5; 76,9]	0,002

ожирением установлена достоверная связь ( $\chi^2$ (1) Пирсона = 8,706,  $p=0,003$ ;  $\varphi=0,228$ ,  $p=0,003$ ). Установлено, что у больных с сопутствующим ожирением чаще развивался инфаркт миокарда ( $\chi^2$ (1) Пирсона = 3,826,  $p=0,05$ ;  $\varphi=0,151$ ,  $p=0,05$ ).

При оценке выраженности коронарного атеросклероза установлено, что в группе без ожирения большая часть больных (52,4% – 136 больных) не имели признаков поражения коронарного русла и отнесены к группе G0, с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза (группа G1) оказалось 23,8% больных (62 человека), с признаками гемодинамически значимого атеросклероза также оказалось 23,8% больных (62 человека).

В группе больных с сопутствующим ожирением мы увидели, что большая часть больных 42,1% – это пациенты с признаками гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, пациентов с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза оказалось 23,7%, в группе без признаков поражения коронарного русла – 34,2% соответственно.

По индексу GS между группами была установлена достоверная разница ( $p=0,024$ ). В группе с ожирением данный показатель оказался выше (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Ожирение + (n=76)	Ожирение - (n=260)	Значение p
Возраст, лет	58,7±5,1	59,1±6,3	0,749
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6 [31,2; 33,7]	25,9 [25,5;27,6]	2,95E-20
Окружность талии, см	110 [110;114]	87 [80;90]	2,87E-20
САД, мм рт.ст.	140 [140;170]	140 [135;160]	0,265
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;100]	90 [80;90]	0,01
GS, баллы	10 [0;25,5]	0 [0;12,5]	0,024

По показателям липидного профиля и глюкозы достоверных различий установлено не было, кроме ОХС. При оценке изучаемых показателей мы увидели достоверные различия практически по всем параметрам (табл. 2).

Уровень гомоцистеина оказался на 12,7% выше в группе больных с ожирением, вч-СРБ – на 95,2%. По показателям клеточного стресса мы увидели их тенденцию к снижению у больных с ожирением: БТШ70 оказался ниже на 27,8%, ША – на 5,5%. Отмечено снижение антиоксидантной защиты: СОД ниже на 8,3%. Также выявлено достоверное увеличение кетоновых производных белков, показатели альдегидов не достигали достоверных различий.

При проведении корреляционного анализа установлены достоверные положительные связи между наличием ожирения и вч-СРБ ( $r=0,350$ ,  $p=3,27E-06$ ), отрицательные связи с БТШ70 ( $r=-0,284$ ,  $p=0,0002$ ), ША БТШ70 ( $r=-0,243$ ,  $p=0,002$ ), СОД ( $r=-0,253$ ,  $p=0,001$ ). Также установлены достоверные положительные корреляционные связи между ИМТ и уровнем гомоцистеина ( $r=0,325$ ,  $p=0,00001$ ), вч-СРБ ( $r=0,218$ ,  $p=0,005$ ), АДФГн ( $r=0,264$ ,  $p=0,001$ ), КДФГн ( $r=0,206$ ,  $p=0,007$ ), ОХС ( $r=0,471$ ,  $p=1,13E-10$ ), ТГ ( $r=0,314$ ,  $p=0,00003$ ), наличием ДЛП ( $r=0,309$ ,  $p=0,00004$ ), отрицательные связи – с активностью СОД ( $r=-0,340$ ,  $p=0,00001$ ), ША БТШ70 ( $r=-0,369$ ,  $p=8,52E-07$ ), уровнем БТШ70 ( $r=-0,397$ ,  $p=9,9E-08$ ), ХС ЛПВП ( $r=-0,292$ ,  $p=0,00001$ ), приемом статинов ( $r=-0,397$ ,  $p=9,85E-08$ ). При оценке взаимосвязей между окружностью талии и изучаемыми параметрами установлены следующие закономерности: положительные с уровнем гомоцистеина ( $r=0,339$ ,  $p=1,95E-07$ ), вч-СРБ ( $r=0,332$ ,  $p=0,00002$ ), АДФГн ( $r=0,311$ ,  $p=0,00004$ ), КДФГн ( $r=0,229$ ,  $p=0,003$ ), ОХС ( $r=0,484$ ,  $p=2,98E-11$ ), ТГ ( $r=0,332$ ,  $p=0,00002$ ), наличием дислипидемии ( $r=0,325$ ,  $p=0,00001$ ); отрицательные – с уровнем активности СОД ( $r=-0,416$ ,  $p=2,06E-08$ ), ША БТШ70 ( $r=-0,481$ ,  $p=4,03E-11$ ), БТШ70 ( $r=-0,466$ ,  $p=2,01E-10$ ), ХС ЛПВП ( $r=-0,263$ ,  $p=0,001$ ), приемом статинов ( $r=-0,473$ ,  $p=9,81E-11$ ).

**Заключение.** Установлено, что у больных ИБС с сопутствующим ожирением коронарный атеросклероз был более выражен, чем у больных без ожирения. Индекс GS был достоверно выше в группе больных с

ожирением, однако больше всего пациентов без признаков коронарного атеросклероза были с избыточной массой тела. Наличие ожирения отягощает течение ИБС за счет формирования более выраженных процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса. Поэтому такие больные должны находиться под более строгим наблюдением ввиду высокого риска развития сердечно-сосудистых событий.

**Литература / References**

1. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. №1. С. 4–19 / Arabidze GG. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza – ot teorii k praktike [Clinical immunology of atherosclerosis - from theory to practice]. Aterosklerozi i dislipidemii. 2013(1);4-19. Russian.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 123–130 / Balanova YuA, Shal'nova SA, Deev AD, Imaeva AE, Koncevaaya AV, Muromceva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Ozhirenie v rossijskoj populyacii – rasprostranennost' i associacii s faktorami riska khronicheskix neinfekcionny'x zabolevanij [Russian population – prevalence and Association with risk factors for chronic non-communicable diseases]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;23(6):123-30. Russian.
3. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал // Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 110, №6. С. 24–29. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29 / Gavrilova NE, Metel'skaya VA, Perova NV, Yarovaya EB, Wojczov SA, Mazaev VP. Vy'bor metoda kolichestvennoj ocenki porazheniya koronarny'x arterij na osnove sravnitel'nogo analiza angiograficheskix shkal [Choice of a method for quantitative assessment of coronary artery lesions based on comparative analysis of angiographic scales]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014;110(6):24-29. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29
4. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения // Медицинский вестник Юга России. 2016. №1. С. 15–21 / Gordeeva EK, Kade AX. Izmenenie citokinovogo statusa pri stabil'noj stenokardii napryazheniya [Changes in cytokine status in stable angina of tension]. Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2016;1:15-21. Russian.
5. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы медицинской химии. 1995. Т. 41, № 1. С. 24–26 / Dubinia EE, Burmistrov SO, Xodov DA, Porotov IG. Okislitel'naya modifikaciya belkov sy'vorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins, method for its determination]. Voprosy' medicinskoj ximii. 1995;41(1):24-6. Russian.

6. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Еременко Н.В., Шахтштейдер Е.В., Полонская Я.В., Цымбал С.Ю., Иванова М.В., Воевода М.И. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза // Кардиология. 2011. № 3. С. 42–46 / Ragino Yul, Chernyavskij AM, Eremenko NV, Shaxtshnejder EV, Polonskaya YaV, Cymbal SYu, Ivanova MV, Voevoda MI. Klyuchevy'e laboratorno-diagnosticheskie biomarkery' koronarnogo ateroskleroza [Key laboratory and diagnostic biomarkers of coronary atherosclerosis]. Kardiologiya. 2011;3:42-6. Russian.
7. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т.11, №6. С. 50–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-6-50-55 / Rumyanceva SA, Oganov RG, Silina EV. Sovremenny'e koncepcii lecheniya pacientov s sosudistoj komorbidnost'yu [Modern concepts of treatment of patients with vascular comorbidity]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012;11(6):50-5. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-6-50-55. Russian.
8. Угурчиева П.О., Дидигова Р.Т., Угурчиева З.О., Мамедов М.Н. Пятилетний прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и другими соматическими заболеваниями: данные многоцентрового ингушского исследования // Российский кардиологический журнал. 2018. №3. С. 17–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-17-22 / Ugurchieva PO, Didigova RT, Ugurchieva ZO, Mamedov MN. Pyatiletnij prognoz pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca i drugimi somaticheskimi zabolevaniyami: danny'e mnogocentrovogo ingushskogo issledovaniya [five-Year prognosis of patients with coronary heart disease and other somatic diseases: data from a multicenter Ingush study]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;3:17-22. Russian.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., Туаева Е.М., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Киселева Н.В., Школьникова М.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, №4. С. 21–28. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-21-28 / Shal'nova SA, Deev AD, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Muromceva GA, Tuaveva EM, Balanova YuA, Konstantinov VV, Kiseleva NV, Shkol'nikova MA. Ishemicheskaya bolezn' serdca u licz 55 let i starshe. Rasprostranennost' i prognoz [Ischemic heart disease in persons 55 years and older. Prevalence and prognosis]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014;13(4):21-8. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-21-28. Russian.
10. Gensini Goffredo G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease // Am J Cardiol. 1983. Vol. 51. P. 606. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2 / Gensini Goffredo G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1983;51:606.
11. Kotova Yu.A., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Strahova N.V., Krasnorutskaya O.N. Markers of oxidative stress in patients with coronary heart disease // International journal of biomedicine. 2018. Vol. 8, №2. P. 115–117 / Kotova YuA, Zuykova AA, Pashkov AN, Strahova NV, Krasnorutskaya ON. Markers of oxidative stress in patients with coronary heart disease. International journal of biomedicine. 2018;8(2):115-7.
12. Lelj-Garolla B., Mauk A.G. Self-association and chaperone activity of Hsp27 are thermally activated // J Biol Chem. 2006. Vol. 281, N12. P. 8169–8174 / Lelj-Garolla B, Mauk AG. Self-association and chaperone activity of Hsp27 are thermally activated. J Biol Chem. 2006;281(12):8169-74.

**Библиографическая ссылка:**

Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 25–28. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-25-28.

**Bibliographic reference:**

Kotova YuA, Zuykova AA. Izuchenie markerov povrezhdeniya endoteliya, okislitel'nogo i kletochnogo stressa u bol'nykh IBS i soputstvuyushchim ozhireniem [Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with IHD and concomitant obesity]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:25-28. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-25-28. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-29-34

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА И ИХ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ**

В.А. ПОПОВА\*, В.В. ЖУКОВ\*\*, А.А. КОЖИН\*, О.З. ПУЗИКОВА\*

\*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов на Дону, 344022, Россия, e-mail: kozhin.1945@mail.ru

\*\*ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», ул. Большая Садовая, д.105/42, г. Ростов на Дону, 344006, Россия, e-mail: zhukov@sfedu.ru

**Аннотация. Введение.** Возрастающее загрязнение биосферы обусловило рост нейроэндокринных и генетических заболеваний населения, особенно его детского звена в силу незрелости адаптационно-компенсаторных механизмов. Это детерминирует необходимость разработки более эффективных способов диагностики и коррекции экологически обусловленной патологии. **Цель исследования** - сравнительное исследование иммунобиохимического и элементного статуса у детей из групп экологического риска с гипофункцией щитовидной железы и методов их комплексной терапии. **Материалы и методы исследований.** Объектом обследования были дети из детских садов Шолоховского района Ростовской области (105 человек), Новочеркаска (110 человек) и Ростова-на-Дону (125 человек). Методами иммуноферментного анализа изучены показатели гормонов (кортизол, свободный тироксин), иммуноглобулинов, химических элементов, биохимических показателей крови (липидограмма, малоновый диальдегид, каталаза, щелочная фосфатаза), проведены ультразвуковые исследования щитовидной железы. **Результаты и их обсуждение.** Обнаружено, что случаи гипофункции щитовидной железы сопровождались вторичным иммунодефицитом. Это состояние в большей степени встречалось у детей Новочеркаска, у которых в моче были особенно высокие концентрации экотоксикантов. В Шолоховском районе и районе Ростова-на-Дону, где проживали обследуемые дети, загрязнение среды было менее интенсивным и случаев патологии щитовидной железы было меньше. Установлено, что у детей с гипофункцией щитовидной железы были наиболее низкие показатели селена и цинка в утренней моче, а также IgM и кортизола, что указывало на снижение у них неспецифической резистентности. Очевидно, что дисбаланс содержания свинца и селена играет роль в этиологии патологии щитовидной железы. Комплексная терапия более эффективна при сочетании применения препаратов из группы нутриентов, сорбентов, а также йодмарина и эндоназального воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения в инфракрасном диапазоне, что было подтверждено катарметрическими обследованиями. **Заключение.** Исследования свидетельствуют о целесообразности внедрения в программу иммунобиохимических обследований детей из групп экологического риска технологий определения химических элементов в моче, а в арсенал лечебных средств - низкоинтенсивной лазерной терапии.

**Ключевые слова:** гипофункция щитовидной железы, микроэлементозы, низкоинтенсивная лазерная терапия.

**HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN FROM ENVIRONMENTALLY VULNERABLE POPULATION GROUPS: ETIOLOGICAL ASPECTS AND COMBINED THERAPY**

V.A. POPOVA\*, V.V. ZHUKOV\*\*, A.A. KOZHIN\*, O.Z. PUZIKOVA\*

\*Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 29, Nahichevansky Av., Rostov-on-Don, 344022, Russia, e-mail: kozhin.1945@mail.ru

\*\*Southern Federal University, 105/42, Bolshaya Sadovaya Str., Rostov-on-Don, 344006, Russia, e-mail: zhukov@sfedu.ru

**Abstract. Introduction.** Increasing pollution of biosphere has incited a growing number of neuroendocrine and genetic diseases in the population and particularly in children resulting from the immaturity of their compensatory and adaptive mechanisms. The situation requires development of more efficient methods for diagnostics and correction of environmentally determined pathologies. **The research purpose** was a comparative study of immunobiochemical and elemental status of hypothyroid children from environmentally vulnerable population groups and of the combined therapy methods applied in these cases. **Materials and research methods.** The study was carried out in kindergartens of the Sholokhov district of the Rostov Province (105 children), Novocherkassk (110 children), and Rostov-on-Don (125 children). Enzyme immunoassay methods were used to examine the levels of hormones (cortisol, free thyroxine), immunoglobulins, chemical elements, blood chemistry values (lipid profile, malonic dialdehyde, catalase, alkaline phosphatase), thyroid ultrasound examinations were performed. **Results and its discussion.** It was found that cases of hypothyroidism were accompanied by secondary immunodeficiency. This condition was more frequent among the children in Novocherkassk who had particularly high concentrations of ecotoxicants in urine. In the Sholokhov district of the Rostov Province and the district of Rostov-on-Don where examined children lived, environmental pollution was lower, with fewer numbers of thyroid pathologies. We have established that hypothyroid children had the lowest Se and Zn levels in first-void urine as well as IgM and cortisol indicating lowered nonspecific resistance in these cases. The disbalance between Pb and Se levels evidently plays a role in the etiology of thyroid pathologies. Combined therapy is more efficient when it includes nutrients, sorbents, Iodomarin, and endonasal low-level IR laser therapy, as confirmed by our follow-up studies. **Conclusions.** The study indicates that appropriate additions to the program of immunobiochemical tests for the children from environmentally vulnerable population could include technologies for detection of element levels in urine while therapeutic toolkit would benefit from low-level laser therapy.

**Keywords:** hypothyroidism, microelementoses, low-level laser therapy.

**Актуальность.** Вследствие меняющихся биосоциальных и экономических параметров жизни общества возросла частота встречаемости случаев обменно-эндокринных нарушений у детей в силу незрелости их регуляторных систем. Обилие экотоксикантов в среде привело к возникновению *микроэлементозов* (МТОЗ) человека [4]. Одним из наиболее известных является йоддефицит, индуцирующий развитие гипотиреоза, негативно влияющего на психофизическое развитие ребенка [1].

Установлено, что дефицит йода не единственный этиологический фактор гипофункции *щитовидной железы* (ЩЖ). Накопление в ее ткани тяжелых металлов (свинец, хром, кадмий, мышьяк и др.) индуцирует недостаточное поступление йода в тиреоциты вследствие блокады специфических рецепторов. Оптимальное функционирование ЩЖ зависит также от концентрации селена в организме, поскольку этот *химический элемент* (ХЭ) участвует в синтезе тиреоидных гормонов [10]. Адекватный уровень этого ХЭ, входящего в структуру глутатионпероксидазы, может быть протекторным фактором в отношении патологии ЩЖ.

Гипофункция ЩЖ микроэлементозного генеза обуславливает ретардацию онтогенеза ребенка [7]. Выявление связи между экологическим фактором и заболеваемостью детей затруднено, поскольку период от момента контакта с ксенобиотиками до появления патологических проявлений ЩЖ весьма длителен. Очевидным является актуальность разработки методов их ранней диагностики и сопряженного с ними состояния иммунодефицита [5].

Возникновение МТОЗ связано с дисбалансом в организме пар ХЭ-антагонистов (свинец-селен, свинец-цинк, свинец-йод, медь-кадмий и др.). Эти вещества (эссенциальные и токсичные ХЭ) являются антагонистами в их воздействиях на многие функциональные системы. При физиологических концентрациях ХЭ в организмах коренных жителей влияния на процессы обмена эволюционно сбалансированы. При скоротечных переменах биогеохимических парадигм их соотношения нарушаются [6,8]. Это отражается на синтезе энзимных систем, в структуру которых входят цинк, селен, железо, медь и другие ХЭ. Возникший дефицит ферментов ведет к стимуляции гипоталамо-гипофизарного комплекса и, соответственно, его влияния на периферические эндокринные железы, в том числе ЩЖ.

**Цель исследования** – изучение содержания ХЭ, гормонов, иммуно-биохимических показателей функционального состояния организма детей дошкольного возраста с гипофункцией ЩЖ из групп экологического риска и их сравнение с аналогичными параметрами у детей, проживающих в «чи-

стых» районах. Такой дизайн исследований позволяет модифицировать этиологическую составляющую патологии и систему реабилитационных мероприятий.

**Материалы и методы исследования.** Для реализации поставленной цели были проведены медосмотры в детских садах Шолоховского района Ростовской области, Новочеркаска и промышленной зоны Ростова-на-Дону. Объектом обследования были дети 6-7 лет (340 человек).

В Шолоховском районе было осмотрено 105 человек (1-я группа), в Ростове-на-Дону – 125 и в Новочеркасске – 110 человек (2-я и 3-я группы соответственно). Мальчиков и девочек в каждой группе было примерно поровну. В группу сравнения входили здоровые дети того же возраста (10 человек), проживающие в селитебном районе Ростова-на-Дону. Согласие родителей на обследование было получено. Все дети родились доношенными, врожденной патологии выявлено не было. Обследование включало выполнение следующих мероприятий:

- изучение данных Ростпотребнадзора о техногенной нагрузке среды проживания детей;
- анализ данных анамнеза, изучение антропометрических показателей;
- изучение структуры общей заболеваемости детей обследуемых групп;
- гормональные исследования: определение в сыворотке крови кортизола, *свободного тироксина* (сТ4) с помощью методов *иммуноферментного анализа* (ИФА);
- определение уровня сывороточных иммуноглобулинов *A, E, M, G*;
- биохимические исследования содержания *малонового диальдегида* (МДА), каталазы, общего холестерина, общей щелочной фосфатазы методами ИФА;
- общий анализ крови;
- *ультразвуковые* (УЗ) исследования ЩЖ.

Для восстановительной терапии использовали витаминно-минеральный комплекс «Селцинк плюс», «Йодомарин» (Берлин-Хеми), препарат «Ксидифон» и *низкоинтенсивное лазерное излучение* (НИЛИ) в *инфракрасном* (ИК) диапазоне (аппарат лазерной терапии «УЗОР», длина волны 0,89 мкм, частота импульсов 3,0 кГц, мощность импульса 2,5 Вт, экспозиция сеанса 2 мин эндоназально).

«Ксидифон» обеспечивал элиминацию ксенобиотиков из организма, «Селцинк плюс», отличающийся антиоксидантными свойствами, также потенцировал нейтрализацию токсичных ХЭ.

Эндоназальное применение НИЛИ на рефлексогенную зону способствовало активации гипоталамо-гипофизарной секреции, что обуславливало повышение адаптационного потенциала пациентов

[2,3,9]. Для оценки эффективности комплексного воздействия обследования проводили до и после курса восстановительного лечения.

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента. Был использован лицензионный пакет программ «Статистика-6», статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ данных Ростпотребнадзора показал, что наиболее выраженная ксеногенная нагрузка территории отмечалась в Новочеркаске. Степень эколого-гигиенического напряжения расценивали как кризисную. В Ростове-на-Дону (в местах расположения детсадов) степень ксеногенной нагрузки территории была напряженной. Наиболее распространенными токсичными загрязнителями среды были тяжелые металлы (свинец, мышьяк, кадмий). Их содержание в почве превышало предельно допустимые концентрации. В окружающей среде сельскохозяйственного Шолоховского района повышенных концентраций указанных ХЭ не отмечалось. В почвах и воде имело место значительное содержание нитратов, фосфорных соединений. Степень ксеногенной нагрузки района расценивали как удовлетворительную.

Содержание йода в питьевых источниках городов относилось к категории умеренного йоддефицита, а концентрация йода в воде Шолоховского района приближалась к нижней границе нормы (нормативная концентрация йода в воде 20-25 мкг/л). В обследуемых районах она колебалась от 12 до 17 мкг/л.

На фоне неблагоприятной эколого-гигиенической ситуации отмечался рост заболеваемости населения, особенно детей. При изучении ее структуры по данным статистических отчетов органов здравоохранения обращено внимание, что болезни органов дыхания доминировали у всех обследуемых детей и занимали 1-е ранговое место в структуре. На 2-м ранговом месте у детей из Новочеркасса была аллергическая патология, у детей из Ростова-на-Дону – болезни мочевыделительной системы, у детей Шолоховского района – заболевания желудочно-кишечного тракта. На 3-м ранговом месте у детей из Новочеркасса была патология эндокринной системы, в Ростове-на-Дону на 3-м месте были патологические процессы носоглотки, в Шолоховском районе – аллергические заболевания.

Установлено, что во всех группах отставаний по росту-весовым показателям не было. Избыточная масса тела (*индекс массы тела* (ИМТ)  $> 26$  кг/м<sup>2</sup>) имела место у 24% обследованных детей 2-й группы и у 18,2% детей 3-й группы. В 1-й группе избыточная масса тела была только у 3,8% детей.

При изучении УЗ показателей с учетом региональных нормативов объема ЩЖ обнаружены признаки ее увеличения у 11,4% из обследованных детей 1-й группы, 12,8% детей 2-й группы и 20,9% детей 3-й группы.

Для повышения информативности морфометрических данных о функциональном состоянии детей проведены биохимические исследования. У детей 2-й и 3-й групп имело место снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Это характерно для любых гиподисфункциональных состояний – гипотиреоза, токсикопатии, постстрессовых реакций и др. В 1-й группе имелась лишь тенденция к снижению активности этого фермента (1-я группа:  $208,5 \pm 5,6$ ; 2-я группа:  $172,2 \pm 4,5^*$ ; 3-я группа:  $153,4 \pm 3,8^*$ ; группа сравнения:  $243,5 \pm 6,6$  МЕ/л). Знаком \* здесь и далее отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных ( $p < 0,05$ ).

При определении в крови детей показателей липидограммы оказалось, что в 3-й группе они были достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. Особенно это было характерно для показателя общего холестерина (1-я группа:  $4,3 \pm 0,3$ ; 2-я группа:  $5,9 \pm 0,5^*$ ; 3-я группа:  $6,6 \pm 0,7^*$ , группа сравнения:  $4,0 \pm 0,3$  ммоль/л). На наличие стрессовых реакций у детей с гиподисфункцией ЩЖ указывали более высокие значения МДА и сниженные показатели каталазы. В большей степени эти явления (относительно группы сравнения) были характерны для детей 3-й группы (МДА:  $5,6 \pm 0,7^*$  против  $2,7 \pm 0,3$ , каталаза:  $10,8 \pm 1,6^*$  против  $17,3 \pm 2,1$  ммоль/л). Для более точной оценки нейроэндокринного гомеостаза были проведены соответствующие гормональные исследования. Уровень кортизола был ниже у детей 2-й и 3-й групп по сравнению с таковым у детей 1-й группы и группы сравнения (табл. 1). Это свидетельствовало о более высокой резистентности детей с нормальной массой тела (1-я группа) и менее выраженным изменением гормонопродукции. Надо отметить, что у детей с наиболее высокими ИМТ показатели сТ4 были более низкими, что вероятно связано с кумуляцией в тканях железы ксенобиотиков (сТ4 – 1-я группа:  $9,2 \pm 0,2$ ; 2-я группа:  $8,5 \pm 0,1$ ; 3-я группа:  $7,8 \pm 0,1^*$ ; группа сравнения:  $13,8 \pm 0,3$  пмоль/л). Это могло отразиться на синтезе гормонов ЩЖ. Приведенные данные указывали на снижение адаптационных возможностей у детей с гиподисфункцией ЩЖ на фоне повышенного ИМТ. Неслучайно значительная часть детей в Новочеркаске относилась к категории *часто болеющих детей* (ЧБД).

В лейкоцитарной формуле обращали на себя внимание более высокие значения показателей лимфоцитов у детей 3-й группы по сравнению с таковыми у детей 2-й и 3-й групп, а также группы сравнения ( $45,5 \pm 2,4\%$ ,  $37,8 \pm 2,1\%$ ,  $30,3 \pm 1,8$  и

22,8±1,2% соответственно). Признаков воспалительных процессов у детей на момент обследования не было. Незначительно повышенный уровень лимфоцитов у детей 3-й группы, возможно, указывал на наличие последствий перенесенных в прошлом респираторных инфекций.

Таблица 1

**Показатели уровней кортизола и иммуноглобулинов в сыворотке крови обследованных детей**

Группа	Показатели			
	Кортизол (нмоль/л)	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
1-я	312,5±6,5*	2,3±0,3	1,8±0,1	5,7±0,4
2-я	275,6±5,2*	2,5±0,4	1,4±0,06*	6,0±0,3
3-я	287,8±5,5*	2,7±0,3	1,2 ±0,07*	5,4±0,5*
Сравнения	410,2±8,9	1,9±0,1	2,1±0,2	6,6±0,8

Примечание: \* – отличия достоверны ( $p < 0,05$ )

При оценке гуморального звена иммунного статуса было выявлено, что в 1-й, 2-й и 3-й группах имела место тенденция к повышению уровня сывороточного IgA, снижению уровня IgM; при этом показатель IgG незначительно отличался от контрольных значений, изменений уровня IgE выявлено не было. Данная тенденция, наряду с повышением уровней сывороточного IgA, может указывать на относительно невысокую степень выраженности аллергического воспаления дыхательных путей. Наиболее резкое изменение уровней иммуноглобулинов имело место у ЧБД с пониженной продукцией кортизола (табл. 1).

Одной из возможных причин гипофункции ЩЖ, снижения неспецифической резистентности, может быть нарушение баланса ХЭ в организме. Для выяснения этого обстоятельства был проведен анализ содержания в утренней моче ХЭ, принимающих участие в регуляции иммуно-нейроэндокринной интеграции и, в частности функции ЩЖ (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели концентрации ХЭ в утренней моче обследуемых групп детей**

Группа	Показатели			
	Свинец (мкг/л)	Селен (мкг/л)	Цинк (мкг/л)	Хром (мкг/л)
1-я	10,9±1,7	13,2±1,5	310,5±11,2	2,5±0,3
2-я	13,8±1,9	9,8±1,7*	278,8±10,3*	2,3±0,3
3-я	18,5±2,2*	7,2±0,8*	255,3±9,5*	1,6±0,1*
Сравнения	9,1±1,3	18,8±2,5	326,0±11,8	3,1±0,4

Примечание: \* – отличия достоверны ( $p < 0,05$ )

При изучении уровня ХЭ было обращено внимание, что у детей 2-й и 3-й групп уровень свинца, высокие концентрации которого оказывают токсическое влияние на нейроэндокринные функции [11], был значительно выше, чем у детей 1-й группы

и контингента сравнения. У детей 3-й группы был значительно снижен, по сравнению с контрольными данными, уровень селена, который необходим для адекватного синтеза тиреоидных гормонов. Соотношение параметров селен/свинец, как ХЭ-антагонистов, у детей 3-й группы было значительно меньше, чем у детей 1-й, 2-й групп и группы сравнения (3-я группа – 0,38; 1-я группа – 1,02; 2-я группа – 0,71 и группа сравнения – 2,06). Следовательно, дисбаланс селена и свинца мог способствовать нарушению синтеза гормонов ЩЖ. В отношении цинка, который также является антагонистом свинца, можно заключить, что этот феномен имел аналогичную тенденцию, так как это соотношение было наиболее низко у детей 3-й группы (1-я группа – 31,0; 2-я группа – 21,3; 3-я группа – 14,1; группа сравнения – 36,2). У детей 3-й группы был более низкий, по сравнению с другими обследуемыми, показатель концентрации цинка. Его дефицит характерен для лиц со сниженной неспецифической резистентностью.

Обращали на себя внимание также более низкие значения хрома у детей обследуемых групп. Этот ХЭ играет важную роль в углеводном и жировом обмене. Его более низкие значения могли способствовать развитию повышенной массы тела у некоторых детей с признаками гипофункции ЩЖ.

Учитывая этиологические особенности патологии ЩЖ у детей, был разработан указанный выше комплексный метод восстановительной терапии. Для повышения адаптационных возможностей организма, одновременно с лекарственным лечением, использовали рефлексотерапию с помощью НИЛИ (амбулаторно, 15 сеансов, экспозиция 2 мин). Указанный комплекс применяли детям 2-й и 3-й групп. Детям 1-й группы, у которых показатели кортизола и IgM были менее снижены по сравнению с показателями 2-й и 3-й групп и иммунодефицит был менее выражен, НИЛИ не использовалось.

До и после курса лечения (в течение 1 месяца) проводились исследования уровня селена, тироксина, кортизола. Было обнаружено, что после комбинированного курса восстановительной терапии тенденция к улучшению показателей была у всех обследуемых детей, но достоверные изменения были преимущественно у детей 2-й группы.

Для подтверждения лабораторных результатов проведены катamnестические наблюдения в течение 6 месяцев, которые показали стабилизацию достигнутого эффекта во 2-й группе детей.

У детей 3-й группы после первого курса комплексной терапии результаты были менее значимы. Возможно, что длительные контакты родителей до и во время беременности с ксенобиотиками, а также жизнь с момента рождения в условиях интен-

сивного техногенного загрязнения местности индуцировали аномалии развития регуляторных комплексов, повлиявшие на становление функциональных систем в ранний период детства.

Проведенный курс лечения у детей 1-й группы (без использования НИЛИ) способствовал тенденции к повышению уровня тироксина, но со стороны кортизола существенных изменений не было. В течение 6 месяцев наблюдения изменений частоты случаев респираторной патологии у детей 1-й группы в лучшую сторону не наблюдалось. Очевидно, что отсутствие НИЛИ в комплексной терапии снизило ее эффективность в отношении потенцирования неспецифической резистентности. Сведения, характеризующие эффективность используемой технологии лечения, представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что после лечения ближе всех приблизились к показателям группы сравнения параметры исследуемых парадигм у детей 2-й группы. Следовательно, явления МТОЗа становились менее выраженными (например, соотношение селен/свинец стало 1,24 отн. ед. против 0,71 до лечения, у здоровых – 2,06). Очевидно, что в данном случае параметры используемого комплексного лечения были достаточно оптимальными для того, чтобы восстановить механизмы регуляции гомеостаза. В конце катamnестического срока наблюдения были обнаружено, что УЗ показатели достигли верхних границ возрастной нормы.

**Показатели содержания селена, свободного тироксина и кортизола в сыворотке детей до и после восстановительной терапии**

Группа	Показатели					
	До лечения			После лечения		
	Селен (мкг/л)	сТ4 (пмоль/л)	Кортизол (нмоль/л)	Селен (мкг/л)	сТ4 (пмоль/л)	Кортизол (нмоль/л)
1-я	13,2±1,5	9,2±0,2	312,2±6,5	14,5±1,8	10,6±0,3	340,1±7,3
2-я	9,8±1,7	8,5±0,1	275,6±5,2	17,2±2,1*	13,1±0,2*	405,8±7,8*
3-я	7,2±0,8	7,8±0,1	287,8±6,5	13,5±2,1*	8,8±0,1	325,1±7,2
Сравнения	18,8±2,5	13,8±0,3	410,2±8,9			

Примечание: \* – отличия от контрольных (до лечения) достоверны ( $p < 0,05$ )

Детям 1-й и 3-й групп был рекомендован повторный курс комплексной терапии с последующим лабораторным обследованием.

**Заключение.** Используемый комплекс средств фармакофизиотерапии позволил стабильно улучшить состояние неспецифической резистентности, проявления гипофункции ЩЖ у детей. Это позволяет рекомендовать внедрение данного приема комплексного лечения в практику оздоровительных мероприятий у ЧБД с гипофункцией ЩЖ в техногенно загрязненных районах. Для контроля эффективности лечения необходимо включить в об-

следование детей методы, позволяющие идентифицировать микроэлементный «портрет» индивидуума. Для повышения неспецифической резистентности показано использование НИЛИ.

**Литература / References**

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем человека // Экология человека. 2013. № 11. С. 3–12 / Agadzhanyan NA, Skalny AV, Detkov VY. Elementnyy portret cheloveka: zaboлеваemost', demografiya i problema upravleniya zdorov'em cheloveka [Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management]. E'kologiya cheloveka. 2013;11:3-12. Russian.
2. Жуков В.В., Кожин А.А., Мрыхин В.В. Лазерная терапия нарушений психического здоровья. Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета, 2016. 146 с. / Zhukov VV, Kozhin AA, Mryhin VV. Lazernaya terapiya narushenij psihicheskogo zdorov'ya [Laser therapy of violations of mental health]. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Yuzhnogo federal'nogo universiteta; 2016. Russian.
3. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 896 с. / Moskvina SV. Osnovy lazernoj terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya» [Basics of laser therapy]. T. 1. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
4. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Под ред. А.В. Скального. М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2018. 657 с. / Oberlis D, Harland B, Skalny A. Biological role of macro- and microelements in humans and animals] Pod red. AV. Skalnogo. Moscow: Izdatel'stvo Rossijskogo universiteta druzhby narodov; 2018. Russian.
5. Осочук С.С., Коробов Г.Д., Голюченко О.А. Гормональные и метаболические особенности детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, № 6. С. 352–356. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-352-356 / Osouchuk SS, Korobov GD, Golutchenko OA. Gormonal'ny'e i metabolicheskie osobennosti detej grupy' dispansernogo nablyudeniya «chasto bolelyushhie deti» [The hormonal and metabolic characteristics of children of dispensarization observation group of «frequently ill children»]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2016;61(6):352-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-352-356. Russian.
6. Попова В.А., Кожин А.А., Друккер Н.А., Селютин С.Н., Пузикова О.З. Гормонально-микроэлементный гомеостаз у мальчиков с ожирением и задержкой полового развития // Медицинский алфавит. 2020. Т. 1, № 5. С. 46–50 / Popova VA, Kozhin AA, Drukker NA, Selyutina SN, Puzikova OZ. Gormonal'no-mikroelementnyj gomeostaz u mal'chikov s ozhireniem i zaderzhkoj polovogo razvitiya [Hormone-microelement homeostasis of boys with obesity and delayed sexual development]. Medicinskij alfavit. 2020;1(5):46-50. Russian.
7. Попова В.А., Кожин А.А., Мегидь Ю.И. Микроэлементозы и проблемы здоровья детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015, Т. 94, № 6. С. 140–144 / Popova VA, Kozhin AA, Megid' YI. Mikroelementozy i problemy' zdorov'ya detej [Microelementosis and children's health problems]. Pediatriya. Zhurnal im. GN. Speranskogo. 2015;94(6):140-4. Russian.
8. Попова В.А., Кожин А.А., Пузикова О.З., Друккер Н.А., Дурницына О.А. Микроэлементный дисбаланс как фактор, потенцирующий задержку полового созревания у мальчиков-подростков с конституционально-экзогенным ожирением // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 1. С. 223–227 / Popova

VA, Kozhin AA, Puzikova OZ, Drukker NA, Durnicyna OA. Mikroelementnyj disbalans kak faktor, potenciruyushchij zaderzhku polovogo sozrevaniya u mal'chikov-podrostkov s konstitucional'no-ekzogenym ozhireniem [Imbalance of microelements as a factor potentiating the delay of puberty in adolescent boys with constitutional exogenous obesity]. *Pediatrics. Zhurnal im. GN. Speranskogo*. 2019;98(1):223-7. Russian.

9. Серов В.Н., Москвин С.В., Кожин А.А., Жуков В.В. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. 248 с. / Serov VN, Moskvina SV, Kozhin AA, Zhukov VV. *Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii* [Laser therapy in obstetrics and gynecology]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2018. Russian.

10. Rasmussen L.B., Schomburg L., Köhrle J., Pedersen I.B., Hollenbach B., Hög A., Ovesen L., Perrild H., Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. V. 164, № 4. P. 585–590 / Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, Ovesen L, Perrild H, Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164(4):585-90.

11. Tyrrell J.B., Hafida S., Stemmer P., Adhami A., Leff T. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017. Vol. 39. P. 221–226 / Tyrrell JB, Hafida S, Stemmer P, Adhami A, Leff T. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017;39:221-6.

---

**Библиографическая ссылка:**

Попова В.А., Жуков В.В., Кожин А.А., Пузикова О.З. Этиологические аспекты гипофункции щитовидной железы у детей из групп экологического риска и их комплексная терапия // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. №2. С. 29–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-29-34.

---

**Bibliographic reference:**

Popova VA, Zhukov VV, Kozhin AA, Puzikova OZ. Etiologicheskie aspekty gipofunktsii shchitovidnoy zhelezy u detey iz grupp ekologicheskogo riska i ikh kompleksnaya terapiya [Hypothyroidism in children from environmentally vulnerable population groups: etiological aspects and combined therapy]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:29-34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-29-34. Russian.

УДК: 616-001.4.002.3-08-092.9

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-35-39

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ОСНОВЫ ДЛЯ КОМБИНАЦИИ С БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН  
(экспериментальное исследование)**

А.Ю. ГРИГОРЬЯН, А.И. БЕЖИН, Т.А. ПАНКРУШЕВА, Л.В. ЖИЛЯЕВА, Е.С. МИШИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

**Аннотация. Цель исследования** – оценить эффективность бензалкония хлорида в эксперименте на модели гнойной раны в условиях его иммобилизации на различных основах. **Материалы и методы исследования.** Разработанные комбинации были подвергнуты микробиологическому исследованию по определению зон задержки роста микроорганизмов – возбудителей раневой инфекции. В последующем был выполнен эксперимент на модели гнойной раны у крыс-самцов породы Вистар. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы по 36 особей в каждой. В первой группе лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида на сплаве полиэтиленоксидов, во второй группе бензалкония хлорид был иммобилизован на натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в третьей группе – на полиметилсилоксанаполигидрате. В качестве методов исследования применяли: планиметрический (площадь ран, процент уменьшения площади, скорость заживления), микробиологический (обсемененность ран), морфометрический (подсчет клеточных элементов в ране и определение клеточного индекса) и метод статистического анализа полученных данных. **Результаты и их обсуждение.** При определении спектра противомикробной активности максимальные значения зон задержки роста были получены при применении комбинации бензалкония хлорида на сплаве полиэтиленоксидов, что достоверно отличало данную комбинацию от остальных. В первой и второй группе площадь ран к 15 суткам сократилась более чем на 90%, в то время как в третьей группе лишь на 58%. Максимальная скорость заживления в 1 и 3 группе отмечалась на 1-3 сутки наблюдения (в 1 группе достоверно выше), а во 2 группе – на 3-5 сутки. Обсемененность ран быстрее всего снижалась в 1 группе по сравнению с двумя другими группами, в 3 группе она оставалась стабильно высокой вплоть до 10 суток. Максимальный темп прироста фибробластов наблюдался в 1 группе и составил 92,2%, что достоверно отличало данную группу от остальных. **Заключение.** Таким образом, разработанную комбинацию бензалкония хлорида иммобилизованного на основе сплава полиэтиленоксидов можно рекомендовать как наиболее оптимальную для лечения гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей.

**Ключевые слова:** моделирование раны, гнойная рана, раневой процесс, местное лечение ран, гнойно-воспалительный процесс, лечение ран под повязкой, бензалкония хлорид, планиметрия ран, морфометрия.

**SELECTION OF THE OPTIMAL BASIS FOR COMBINATION WITH BENZALKONIUM CHLORIDE FOR THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS  
(experimental study)**

A.YU. GRIGORYAN, A.I. BEZHIN, T.A. PANKRUSHEVA, L.V. ZHILYAEVA, E.S. MISHINA

Kursk State Medical University, K. Marx Str., 3, Kursk, Kursk region, 305041, Russia

**Abstract. The research purpose** was to evaluate the effectiveness of benzalkonium chloride in an experiment on a model of a purulent wound under conditions of its immobilization on various bases. **Materials and methods.** The developed combinations were subjected to microbiological research to determine the zones of growth inhibition of microorganisms - causative agents of wound infection. An experiment was carried out on a model of a purulent wound in Wistar male rats. The experimental animals were divided into 3 groups of 36 animals each. In the first group, treatment was carried out with a combination of benzalkonium chloride on an alloy of polyethylene oxides, in the second group benzalkonium chloride was immobilized on the sodium salt of carboxymethyl cellulose, in the third group - on polymethylsiloxanepolyhydrate. The research methods used were: planimetric (area of wounds, percentage of area reduction, rate of healing), microbiological (contamination of wounds), morphometric (counting cellular elements in the wound and determining the cell index) and the method of statistical analysis of the data obtained. **Results.** When determining the spectrum of antimicrobial activity, the maximum values of growth inhibition zones were obtained when using a combination of benzalkonium chloride on an alloy of polyethylene oxides, which significantly distinguished this combination from the rest. In the first and second groups, the area of wounds by the 15th day decreased by more than 90%, while in the third group only by 58%. The maximum healing rate in groups 1 and 3 was observed on days 1-3 of observation (significantly higher in group 1), and in group 2 - on days 3-5. Microbial contamination of wounds decreased most rapidly in group 1 in comparison with the other two groups; in group 3 it remained stably high up to 10 days. The maximum growth rate of fibroblasts was observed in group 1 and amounted to 92.2%, which significantly distinguished this group from the rest. **Conclusions.** Thus, the developed combination of benzalkonium chloride immobilized on the basis of an alloy of polyethylene oxides can be recommended as the most optimal for the treatment of a purulent-inflammatory process of the skin and soft tissues.

**Keywords:** wound modeling, purulent wound, wound process, local treatment of wounds, purulent-inflammatory process, treatment of wounds under the bandage, benzalkonium chloride, wound planimetry, morphometry.

**Введение.** Профилактика и лечение гнойных ран является актуальной задачей, стоящей перед врачами хирургического профиля. Частота гнойно-воспалительного поражения мягких тканей достигает 30-35% у пациентов, нуждающихся в стационарном лечении [1,6,12]. В качестве осложнения после плановых оперативных вмешательств нагноение послеоперационной раны встречается в 2-5% случаев, что составляет 46,6-61,1% от общего числа осложнений [5]. Бесконтрольное применение лекарственных средств приводит к изменению резистентности возбудителей гнойной инфекции к имеющимся препаратам [7,14]. Одними из эффективных антисептиков являются четвертичные аммониевые соединения, к числу которых относится бензалкония хлорид [10]. Он обладает широким спектром бактерицидного действия и входит в состав препаратов «Виротек интим», «Бактодерм», «Септогал», «Деттол», кроме того используется в офтальмологии в качестве консерванта в глазных каплях «Тобрекс», «Неттацин» [2,8,9]. Для оказания положительного эффекта на раневой процесс действующие компоненты должны быть иммобилизованы на основе, которая бы не раздражала раневую поверхность, обладала хорошими сорбционными качествами при этом высвобождала активное вещество в рану [3, 4, 6, 13]. Таким образом, существует необходимость постоянного совершенствования арсенала средств для местного применения, с помощью которых можно влиять на течение воспалительного процесса мягких тканей.

**Цель исследования** – оценить эффективность бензалкония хлорида в эксперименте на модели гнойной раны в условиях его иммобилизации на различных основах.

**Материалы и методы исследования.** Для исследования были разработаны следующие комбинации:

1. Бензалкония хлорид (БХ) – 0,02 г; полиэтиленоксид (ПЭО) М.м. 400 – 80,0 г; ПЭО М.м. 1500 – 20,0 г (БХ+ПЭО);

2. БХ – 0,02 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (НСКМЦ) – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г (БХ+НСКМЦ);

3. БХ – 0,02 г; полиметилсилоксана полигидрат (ПП) – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г (БХ+ПП).

В первую очередь была оценена противомикробная активность полученных комбинаций путем изучения зон задержки роста стандартным диско-диффузионным методом в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, а так же в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653.

В эксперименте *in vivo* по методике П.И. Толстых было выполнено моделирование гнойной раны у 108 крыс породы Вистар. Площадь раневого дефекта составила около 250 мм<sup>2</sup>, далее экспериментальные животные были разделены на 3 группы:

1 группа (36 крыс) лечение проводили составом БХ+ПЭО;

2 группа (36 крыс) – БХ+НСКМЦ;

3 группа (36 крыс) – БХ+ПП.

Лечение проводили посредством однократных ежедневных перевязок на протяжении 15 дней. Протокол экспериментального исследования одобрен Региональным этическим комитетом КГМУ (г. Курск) от 05.11.2013 г. протокол №2.

В качестве методов исследования были применены: 1) планиметрический метод, который позволял определить площадь ран и вычислить по формулам (Л.Н. Попова) *процент уменьшения площади* (ПУП) и *скорость заживления* (СЗ); 2) определяли степень обсемененности путем суспензирования ткани раны и посева методом «газона» на питательную среду с определением *колониеобразующих единиц* (КОЕ/г); 3) на срезах микропрепаратов ран окрашенных гематоксилином и эозином проводили подсчет клеточных элементов (лимфоциты, гранулоциты, макрофаги, фибробласты), кроме того рассчитывали *клеточный индекс* (КИ), как соотношение клеток гистиоцитарного ряда (клеток-резидентов) к клеткам воспалительного инфильтрата (клеткам-нерезидентам).

Фиксировали результаты на 1-й, 3-й, 5-й, 8-й, 10-й и 15-й день. Статистический анализ проводился на базе программ *Microsoft Excel 2010* и *Statistica v. 6.0*, количественные признаки выражали как медиану, 25 и 75 перцентили (*Me(25;75)*). При сравнении показателей нескольких групп применяли *Kruskal-Wallis test*, с дальнейшим сравнением средних рангов по группам. Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента *r*-Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Все три исследуемые комбинации показали присутствие противомикробной активности в отношении исследуемых тест-штаммов микроорганизмов (табл. 1), при этом самые слабые зоны задержки роста были отмечены в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653. Комбинация БХ+НСКМЦ показала достоверно меньшие зоны задержки роста в отношении *E. coli* ATCC 25922 и *Vac. cereus* ATCC 10702 по сравнению с БХ+ПЭО. При сопоставлении комбинаций БХ+НСКМЦ с БХ+ПП статистически достоверных отличий не обнаружено.

Изменение планиметрических показателей отражено в табл. 2. Площадь ран в 1 и 2 группе сократилась более чем на 50% уже к 5 суткам, в то время как в 3 группе данный показатель был достигнут лишь к 10 суткам (различия статистически значимы). Между 1 и 2 группой достоверные отличия наблюдались на 3-й день (преимущество 1 группы) и на 8-й день (преимущество 2 группы), а к 15-у дню в обеих группах раны сократились более чем на 90% (достоверных различий не было отмечено).

Таблица 1

**Зоны ингибирования роста микроорганизмов (мм), n=6, Me (25;75)**

Комбинации	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P Грам (+)	<i>E. coli</i> ATCC 25922 Грам (-)	<i>Bac. cereus</i> ATCC 10702 Грам (+)	<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i> Грам (-)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 9027 Грам (-)	<i>Candida</i> <i>albicans</i> ATCC 885-653
БХ+ПЭО	22 (22; 23)	17,5 (17; 19)	21 (20; 22)	17 (17; 17)	16,5 (16; 18)	10 (10; 11)
БХ+НСКМЦ	20,5 (20; 21)	14,5 (14; 16)* p=0,006	16 (16; 16)* p=0,0006	15 (15; 16)	18,5 (18; 19)	9,5 (8; 10)
БХ+ПП	20,5 (20; 21)* p=0,024	16 (15; 16)	18,5 (17; 19)	17 (16; 18)	17,5 (17; 18)	10 (9; 11)

Примечание: \* – обнаружены статистически значимые различия при сопоставлении БХ+ПЭО с остальными комбинациями

В табл. 3 представлены результаты изменения скорости заживления ран. В группе БХ+ПЭО максимальная скорость была отмечена на 1-3 сутки, что достоверно отличало данную группу от остальных. В группе БХ+НСКМЦ максимум был отмечен на сроке 3-5 сутки, при этом на 1-3 и 5-8 сутки сохранялась СЗ на уровне более 10%/сутки, что достоверно отличало данную группу от других.

Во всех группах на 1 сутки обсемененность ран составила около  $14,1 \times 10^7$  КОЕ/г (табл. 4). К 10 суткам обсемененность ран в 1 группе уменьшилась в 15667 раз, во 2

группе – в 2473 раза, а в 3

группе – в 27 раз. Достоверных отличий между 1 и 2

группой не обнаружено. В 3

группе микробная загрязненность раневого дефекта

сохранялась на высоком

уровне в течение всего срока

исследования.

Из данных представленных

на рисунке видно, что в

процессе терапии во всех

исследуемых группах отмечалось

увеличение процентного

содержания фибробластов и

снижение количества

гранулоцитов, наряду с

макрофагами. При этом темп

прироста фибробластов

составил в группе БХ+ПЭО 92,2%,

в группе БХ+НСКМЦ – 53,8%,

а в группе БХ+ПП – 51,7%. На

15 сутки были отмечены

статистически достоверные

различия между уровнем

всех клеточных элементов

в группе БХ+ПЭО по сравнению

с двумя другими группами

(p=0,000814 и менее).

Клеточный индекс на 5

сутки во всех группах

составлял более 1 (табл. 5),

что указывало на смену

фазы воспаления и

регенерации. Однако в

группе БХ+ПП КИ в течение

всего срока эксперимента

был близок к 1 и к 15

суткам достигал 1,7. КИ

в группе БХ+ПЭО был,

статистически достоверно

выше начиная с 8 суток

по сравнению с другими

группами.

При проведении корреляционного

анализа между площадью

ран и степенью обсемененности

ран была обнаружена

положительная (прямая)

корреляционная связь,

которая составила в

группе БХ+ПЭО r=0,920,

в группе БХ+НСКМЦ

r=0,969, в группе БХ+ПП

r=0,771 (при p<0,05). Так же

Таблица 2

**Результат изменения площади (мм<sup>2</sup>) и ПУП ран (%), Me (25;75)**

Группа	Показатель	1 сутки n=36	3 сутки n=30	5 сутки n=24	8 сутки n=18	10 сутки n=12	15 сутки n=6
БХ+ПЭО	S ран (мм <sup>2</sup> )	250 (247; 250)	122,5 (118; 132)	101 (95; 112)	69 (61; 77)	38 (35; 50)	10,5 (8; 11)
	ПУП ран (%)	-	50,5 (47,3; 52,4)	59,2 (55,2; 62,1)	72,3 (69,2; 75,6)	84,5 (79,8; 86)	95,8 (95,6; 96,7)
БХ+НСКМЦ	S ран (мм <sup>2</sup> )	250 (248,5; 251)	198 (184; 201)*	119 (104,5; 133,5)	41 (33; 51)*	23,5 (20; 27,5)	20 (20; 22)
	ПУП ран (%)	-	21 (19,2; 26,7)*	52,8 (46,3; 58,1)	83,7 (79,8; 86,6)*	90,6 (89; 92)	92 (91,2; 92,1)
БХ+ПП	S ран (мм <sup>2</sup> )	250 (249; 251)	195 (182; 200)*	150 (142; 159)**	129,5 (124,5; 140)**	110 (100; 112)**	104 (100; 110)**
	ПУП ран (%)	-	22 (20; 27,3)*	40 (36,9; 43)**	48,4 (44,2; 50,3)**	56,3 (55,4; 60,2)**	58,4 (56; 60,5)**

Примечание: \* – p=0,036 и менее, при сопоставлении БХ+ПЭО с остальными группами; \*\* – p=0,033 и менее, при сопоставлении группы БХ+НСКМЦ с БХ+ПП

Таблица 3

**Результат изменения СЗ ран (%/сутки), Me (25;75)**

Группа	1-3 сутки n=30	3-5 сутки n=24	5-8 сутки n=18	8-10 сутки n=12	10-15 сутки n=6
БХ+ПЭО	24,6 (22,5; 25,9)	3,8 (2,7; 4,5)	4,1 (2,8; 6,4)	6,1 (5; 7,2)	2,4 (2; 2,6)
БХ+НСКМЦ	10,6 (9,4; 13,2)*	16,1 (12,3; 17,1)*	10,5 (9,1; 12)*	3,6 (2,6; 6,5)	0,2 (0,2; 0,6)*
БХ+ПП	10,7 (10; 14,5)*	8,1 (5,5; 10,1)**	2,4 (0; 4,9)**	5,6 (3; 7)	0,1 (0; 1,4)*

Примечание: \* – p=0,036 и менее, при сопоставлении БХ+ПЭО с остальными группами; \*\* – p=0,033 и менее, при сопоставлении группы БХ+НСКМЦ с БХ+ПП

прироста фибробластов составил в группе БХ+ПЭО 92,2%, в группе БХ+НСКМЦ – 53,8%, а в группе БХ+ПП – 51,7%. На 15 сутки были отмечены статистически достоверные различия между уровнем всех клеточных элементов в группе БХ+ПЭО по сравнению с двумя другими группами (p=0,000814 и менее).

Клеточный индекс на 5 сутки во всех группах составлял более 1 (табл. 5), что указывало на смену фазы воспаления и регенерации. Однако в группе БХ+ПП КИ в течение всего срока эксперимента был близок к 1 и к 15 суткам достигал 1,7. КИ в группе БХ+ПЭО был, статистически достоверно выше начиная с 8 суток по сравнению с другими группами.

Таблица 4

**Изменение обсемененности ран, КОЕ/г, n=6, Me (25;75)**

Группа	1 сутки	3 сутки	5 сутки	8 сутки	10 сутки
БХ+ПЭО	14,1 (14,0; 14,3)×10 <sup>7</sup>	7,0 (6,9; 7,2)×10 <sup>6</sup>	7,1 (6,7; 7,4)×10 <sup>5</sup>	5,1 (4,7; 5,7)×10 <sup>4</sup>	0,9 (0,8; 0,9)×10 <sup>4</sup>
БХ+НСКМЦ	14,1 (13,9; 14,2)×10 <sup>7</sup>	5,5 (4,2; 7)×10 <sup>6</sup>	22,3 (9,8; 37,1)×10 <sup>5</sup>	9,8 (8,5; 11,1)×10 <sup>4</sup>	5,7 (5,1; 7,1)×10 <sup>4</sup>
БХ+ПП	14,2 (14,0; 14,5)×10 <sup>7</sup>	90,9 (79,6; 101,1)×10 <sup>6***</sup>	68,7 (58,9; 75,2)×10 <sup>6**</sup>	9,3 (8,2; 10,2)×10 <sup>6**</sup>	5,4 (4,9; 5,9)×10 <sup>6**</sup>

Примечание: \* – p=0,036 и менее, при сопоставлении БХ+ПЭО с остальными группами; \*\* – p=0,033 и менее, при сопоставлении группы БХ+НСКМЦ с БХ+ПП

была обнаружена отрицательная (обратная) корреляционная связь между обсемененностью ран и уровнем фибробластов, которая составила в группе БХ+ПЭО  $r=-0,783$ , в группе БХ+НСКМЦ  $r=-0,824$ , в группе БХ+ПП  $r=-0,734$  (при  $p<0,05$ ).

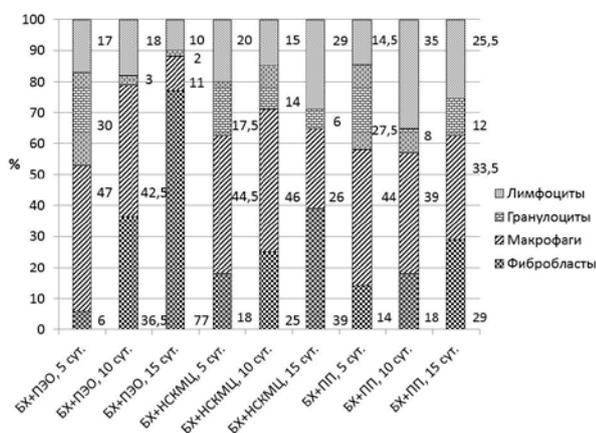


Рис. Динамика клеточного состава ран на 5, 10 и 15 сутки эксперимента

Таблица 5

**Динамика КИ в процессе терапии ран, Ме (25;75)**

Группа	Сутки		
	5	8	10
БХ+ПЭО	1,2 (1,1; 1,4)	5,9 (3,5; 6,7)	4,1 (3,8; 4,6)
БХ+НСКМЦ	1,6 (1,4; 1,8)	1,9 (1,9; 2)*	2,6 (2,2; 2,8)*
БХ+ПП	1,4 (1,3; 1,4)	1,1 (1; 1,1)*	1,3 (1,2; 1,5)*

Примечание: \* –  $p=0,009$  и менее, при сопоставлении БХ+ПЭО с остальными группами. При сопоставлении комбинаций БХ+НСКМЦ с БХ+ПП достоверных отличий не выявлено

Таким образом, данные, полученные при определении спектра противомикробной активности исследуемых комбинаций соотносятся с литературными [11], где отражены результаты изолированного применения ПЭО и НСКМЦ, и указывают на широкий спектр бензалкония хлорида в том числе при его иммобилизации на основе ПЭО, НСКМЦ и ПП. В то же время исследования *in vivo* показали, что даже при наличии широкого противомикробного спектра комбинация может оказаться неэффективной при ее практическом применении, что мы наблюдали в отношении БХ+ПП. На основании планиметрического, микробиологического, морфометрического методов и статистического анализа можно заключить, что наиболее оптимальной основой для иммобилизации бензалкония хлорида является сплав полиэтиленоксидов М.м. 400 и 1500. При применении данной комбинации раневой процесс протекал наиболее оптимально по сравнению с другими группами. Быстрее сокращалась площадь раневой поверхности, уменьшалась степень обсемененности ран, раньше происходила смена фазы воспаления и регенерации.

**Заключение.** Разработанную нами комбинацию бензалкония хлорида иммобилизованного на основе полиэтиленоксида можно рекомендовать как наиболее оптимальную для терапии гнойно-воспалительного процесса мягких тканей. Наивысшая скорость заживления ран при ее применении была отмечена в первую фазу раневого процесса. Следовательно, предложенную комбинацию можно использовать за основу для дальнейшей разработки многокомпонентных препаратов для оптимизации местного лечения гнойных ран и профилактики осложнений.

**Литература / References**

1. Балин В.Н., Каршиев Х.К., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование) // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2017. №1. С. 77–80. DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/14 / Balin VN, Karshiev KhK, Muzykin MI, Iordaniashvili AK. Jendogennaja intoksikacija pri razlichnyh sposobah lechenija rasprostranennyh flegmon (doklinicheskoe issledovanie) [Endogenous intoxication with various methods of treatment of common phlegmon (preclinical study)]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e". 2017;(1):77-80. DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/14. Russian.
2. Гайдамака Т.Б., Сенишин В.И., Рафалюк С.Я. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на состояние лизосомальных мембран тканей переднего отдела глаза // Офтальмология. Восточная Европа. 2015.Т. 2, №25. С. 49–55 / Gaidamaka TB, Senishin VI, Rafalyuk SYa. Vlijanie konservanta glaznyh kapel' benzalkonija hlorida na sostojanie lizosomal'nyh membran tkanej perednego otдела glaza [Effect of benzalkonium chloride eye drops preservative on the condition of the lysosomal membranes of the tissues of the anterior part of the eye]. Oftal'mologija. Vostochnaja Evropa. 2015;2(25):49-55. Russian.
3. Гатиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Дронова О.Б., Петров С.В. Результаты применения гидроксиапатитколлагенового композита в сравнении с другими методами комплексного лечения гнойных ран мягких тканей // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7, №2 (26). С. 10–14 / Gatiatullin IZ, Shevlyuk NN, Tret'yakov AA, Dronova OB, Petrov SV. Rezul'taty primeneniya gidroksiapatitkollagenovogo kompozita v sravnenii s drugimi metodami kompleksnogo lechenija gnojnyh ran mjagkih tkanej [The results of the use of hydroxyapatite collagen composite in comparison with other methods of complex treatment of purulent wounds of soft tissues]. Orenburgskij medicinskij vestnik. 2019;7(2-26):10-4. Russian.
4. Ерофеева Л.Н., Панкрушева Т.А., Чекмарева М.С., Маравина И.Н., Автина Т.В., Автина Н.В. Исследования кафедры фармацевтической технологии по разработке полимерных лекарственных пленок // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, №4(92). С. 179–183 / Erofeeva LN, Pankrusheva TA, Chekmareva MS, Maravina IN, Avtina TV, Avtina NV. Issledovaniya kafedry farmaceuticheskoy tehnologii po razrabotke polimernyh lekarstvennyh plenok [Research of the Department of Pharmaceutical Technology on the development of polymer medicinal films]. Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2017;18(4(92)):179-83. Russian.
5. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Пырклов В.А., Закиров Р.Ф., Давлет-Кильдеев Ш.А. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных // Практическая Медицина. 2017. Т. 6, №107. С. 50–54 / Izmailov AG, Dobrokvashin SV, Volkov DE, Pyrkov VA, Zakirov RF, Davlet-Kildeev ShA. Konceptija profilaktiki i lechenija posleoperacionnyh ranevykh oslozhnenij u hirurgicheskikh bol'nyh [The concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients]. Prakticheskaja Medicina. 2017;6(107):50-4. Russian.
6. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019. №1-2. С. 146–152. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152 / Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Ocenka jeffektivnosti primeneniya sovremennyh perev'jazochnyh materialov v kompleksnom

lechenii gnojnyh ran [Evaluation of the effectiveness of the use of modern dressings in the complex treatment of purulent wounds]. *Stacionarozameshchajushhie tehnologii: Ambulatornaja hirurgija*. 2019;(1-2):146-52. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152. Russian.

7. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Эйдельштейн М.В., Козлов П.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН" в 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, №1. С. 57–62 / Romanov AV, Dehnic AV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Edelstein MV, Kozlov RS. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shتامмов *Staphylococcus aureus* v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija "MARAFON" v 2013-2014 [Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russian hospitals: the results of a multicenter epidemiological study "MARAFON" in 2013-2014]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):57-62. Russian.

8. Сенишин В.И. Влияние гиалуроната натрия на патохимические процессы переднего отдела глаза при применении капель с консервантом бензалкония хлоридом // Офтальмологический журнал. 2016. Т. 4, №471. С. 20–22 / Senishin VI. Vlijanie gialuronata natrija na patohimicheskie processy perednego otdela glaza pri primenenii kapel' s konservantom benzalkonija hloridom [Influence of sodium hyaluronate on pathochemical processes of the anterior part of the eye when using drops with a preservative benzalkonium chloride]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 2016;4(471):20-2. Russian.

9. Суббот А.М., Нестерова Т.В., Габашвили А.Н., Егорова Г.Б., Аверич В.В. Цитотоксичность бензалкония хлорида в составе антиглаукомного препарата в эксперименте на культуре клеток лимба роговицы и возможности ее снижения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, №7. С. 33–37. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-33-37 / Subbot AM, Nesterova TV, Gabashvili AN, Egorova GB, Averich VV. Citotoksichnost' benzalkonija hlorida v sostave antiglaukomnogo preparata v jeksperimente na kul'ture kletok limba rogovicy i vozmozhnosti ee snizhenija [Cytotoxicity of benzalkonium chloride as part of an antiglaucoma drug in an experiment on a cell culture of the corneal limbus and the possibility of its reduction]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2019;82(7):33-7. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-33-37. Russian.

10. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Тахчиди Е.Х., Новиков С.В., Майчук Н.В., Усанова Г.Ю. Экспериментальное исследование влияния 0,1% раствора бензалкония хлорида на состояние роговицы у кроликов // Вестник Оренбургского государственного университета. 2015. Т. 12, №187. С. 238–243 / Tereshchenko AV, Bely YuA, Takhchidi EK, Novikov SV, Maychuk NV, Usanova GYu. Jeksperimental'noe issledovanie vlijanija 0,1 % rastvora benzalkonija hlorida na sostojanie rogovicy u krolikov [Experimental study of the effect of 0.1% benzalkonium chloride solution on the state of the cornea in rabbits]. *Vestnik orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;12(187):238-43. Russian.

11. Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Бирюкова Д.В., Мазурина М.Н. Обоснование выбора вспомогательных веществ гелей с фитоконплексами крапивы двудомной и шалфея лекарственного // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16217> (дата обращения: 29.12.2020) / Khadzhieva ZD, Lezhneva LP, Biryukova DV, Mazurina MN. Obosnovanie vybora vspomogatel'nyh veshhestv gelej s fitokompleksami krapivy dvudomnoj i shalfeja lekarstvennogo [Justification of the choice of excipients of gels with phytocomplexes of dioecious nettle and medicinal sage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014;(6). [cited 2020 Dec 29]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16217>. Russian.

12. Baron JM, Glatz M, Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights // *Dermatology*. 2020. Vol. 236. P. 593–600. DOI: 10.1159/000505291 / Baron JM, Glatz M, Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology*. 2020;236:593-600. DOI: 10.1159/000505291.

13. Nethi S.K., Das S., Patra C.R., Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications // *Biomater. Sci*. 2019. Vol. 1. P. 2652–2674. DOI:10.1039/c9bm00423h / Nethi SK, Das S, Patra CR, Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater. Sci*. 2019;1:2652-74. DOI: 10.1039/c9bm00423h

14. Schilcher K., Horswill A.R. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020. Vol. 84, №3. P. e00026-19. DOI: 10.1128/MMBR.00026-19 / Nethi SK, Das S, Patra CR, Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater. Sci*. 2019;1:2652-74. DOI: 10.1039/c9bm00423h.

#### Библиографическая ссылка:

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Жилыева Л.В., Мишина Е.С. Выбор оптимальной основы для комбинации с бензалкония хлоридом для лечения гнойных ран (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 35–39. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-35-39.

#### Bibliographic reference:

Grigoryan AY, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Zhilyaeva LV, Mishina ES. Vybora optimal'noy osnovy dlya kombinatsii s benzalkoniya khloridom dlya lecheniya gnoynykh ran (eksperimental'noe issledovanie) [Selection of the optimal basis for combination with benzalkonium chloride for the treatment of purulent wounds (experimental study)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:35-39. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-35-39. Russian.

**ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПЕДАГОГОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА**

А.В. ЯЦУК, К.А. СИВОЛАПОВ

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
пр-т Строителей, д. 5, г. Новокузнецк, 654005, Россия, e-mail: Dr-Yatsuk@mail.ru, Vikand84@mail.ru*

**Аннотация.** Патология височно-нижнечелюстного сустава является достаточно актуальной проблемой среди людей, профессиональная деятельность которых связана с повышенной нагрузкой на речевой аппарат. **Цель исследования** – провести анализ эффективности лечения патологических состояний височно-нижнечелюстного сустава у педагогов, преподающих на языковых кафедрах. **Материалы и методы исследования:** было выполнено обследование 68 человек-педагогов факультетов иностранных языков и факультета русского языка и литературы Сибирского государственного индустриального университета, а также Кузбасской государственной педагогической академии. Возрастной диапазон исследуемых: от 26 до 60 лет. Патология височно-нижнечелюстного сустава была определена согласно результатам проведенных клинического, функционального и лучевого методов обследований. Занятия на русском языке проводило 19 человек, на языках романо-германской группы – 49. Длительность стажа работы была не менее 5 лет. Средний возраст преподавателей – 52,1±8,3 года. Больным, в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики проводилось шинирование, вследствие чего достигалась стабилизация пространственного положения нижней челюсти. Лечебные мероприятия включали назначение препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств – «Вольтарена», «Ксефокама». Седативные препараты и транквилизаторы («Элениум», «Седуксен», «Грандаксин») назначались с целью регуляции состояния психической сферы. При верификации гипертонуса жевательных мышц рекомендован прием миорелаксантов («Сирдалуда»), при клинической картине функциональных нарушений тонуса жевательных мышц преобладающей картине функционального нарушения тонуса жевательных мышц (мнимое жевание, отсутствие состояния физиологического покоя, спазм) больным назначали применение электрофореза с сульфидными грязями в область жевательных мышц. Кроме того, проводилась аутогенная тренировка, ЛФК, массаж спазмированных мышц. Были использованы методы описательной статистики, проведен корреляционный, регрессионный и дисперсионный анализ, построена модель корреляционной адаптометрии подсчитана диагностическая значимость исследуемых критериев. Оценка значимости различий осуществлялась по критерию Вилкоксона. Статистическую достоверность имели значения  $p < 0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** Максимальное количество жалоб зарегистрировано среди пациентов старшей возрастной группы (60-75 лет). На фоне проведенного лечения достоверно ( $p < 0,01$ ) лучшее самочувствие отмечено среди исследуемых молодого возраста (25-44 лет). Пациенты, имеющие стаж работы более 20 лет достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще предъявляли жалобы, особенно на частые головные боли и головокружения, обусловленные нарушением функции в височно-нижнечелюстного сустава. На фоне лечения максимальная эффективность ( $p < 0,01$ ) зафиксирована среди преподавателей, имеющих наименьший стаж работы (от 5 до 10 лет). Лучшая динамика жалоб была отмечена среди преподавателей русского языка и литературы. **Выводы.** Динамика состояния педагогов, страдающих патологией височно-нижнечелюстного сустава при проведении соответствующих лечебных мероприятий, определяется возрастными характеристиками, длительностью трудового стажа и сферой профессиональной деятельности.

**Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав, артроз, артрит, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, зубной ряд.

**THE MAIN FACTORS INFLUENCING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TEACHERS SUFFERING FROM PATHOLOGY OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT**

A.V. YATSUK, K.A. SIVOLAPOV

*Novokuznetsk state Institute for advanced training of doctors-branch of the Federal state budgetary educational institution of additional professional education "Russian medical Academy of continuing professional education" of the Ministry of health of the Russian Federation, Prospect Builders, 5, Novokuznetsk, 654005, Russia, e-mail: Dr-Yatsuk@mail.ru, Vikand84@mail.ru*

**Abstract.** Pathology of the temporomandibular joint (TMJ) is a rather urgent problem among people whose professional activities are associated with increased load on the speech apparatus. **Research purpose** is to analyze the effectiveness of treatment of pathological conditions of temporomandibular joint in teachers at language departments. **Materials and research methods:** 68 teachers of the faculties of foreign languages and the faculty of Russian language and literature of the Siberian State Industrial University, as well as the Kuzbass State Pedagogical Academy were examined. Age range of the subjects: from 26 to 60 years old. TMJ pathology was determined according to the results of clinical, functional and radiological examinations. 19 teachers conducted the classes in Russian, 49 - in the languages of the Latin-Germanic group. A work experience was at least 5 years. The average age of teachers is 52.1 ± 8.3 years. Depending on the severity of clinical symptoms, the patients underwent splinting, due to which the stabilization of the spatial position of the lower jaw was achieved. Therapeutic measures included the appointment of drugs of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - "Voltaren", "Ksefokam". Sedatives and tranquilizers ("Elenium", "Seduxen", "Grandaxin") were prescribed to regulate the state

of the mental sphere. When verifying the hypertonicity of the masticatory muscles, it is recommended to take muscle relaxants ("Sirdaluda"), with the clinical picture of functional disorders in the tone of the masticatory muscles, the prevailing picture of functional disorders in the tone of the masticatory muscles (imaginary chewing, lack of physiological rest, spasm) patients were prescribed electrophoresis with sulfide mud in the chewing muscles. In addition, autogenic training, exercise therapy, massage of spasmodic muscles was carried out. Methods of descriptive statistics, correlation, regression and analysis of variance were used. A model of correlation adaptometry was built and the diagnostic significance of the criteria under study was calculated. The significance of the differences was assessed using the Wilcoxon test. The  $p < 0.05$  was statistically significant. **Results and its discussion.** The maximum number of complaints was registered among patients of the older age group (60-75 years old). Against the background of the treatment, reliably ( $p < 0.01$ ) the best state of health was noted among the studied young age (25-44 years). Patients with more than 20 years of work experience reliably ( $p < 0.01$ ) more often complained, especially about frequent headaches and dizziness caused by dysfunction in the TMJ. On the background of treatment, the maximum efficiency ( $p < 0.01$ ) was recorded among teachers with the least work experience (from 5 to 10 years). The best dynamics of complaints was noted among teachers of the Russian language and literature. **Conclusion.** The dynamics of the state of teachers suffering from TMJ pathology when carrying out appropriate therapeutic measures, is determined by age characteristics, the length of work experience and the field of professional activity.

**Keywords:** temporomandibular joint, arthrosis, arthritis, dysfunction of the temporomandibular joint, dentition.

**Введение.** Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) представляет собой достаточно часто встречающуюся патологию. В результате изменений, которые контролируют и регулируют все суставные движения верхней челюсти, происходит нарушение функций ВНЧС. Вопросы этиологии и патогенеза патологии до сих пор не до конца выяснены [1].

Заболевания ВНЧС сустава встречаются у 20-76% населения, и при этом до 70-89% из них приходится на функциональные расстройства. Достаточное внимание в литературных данных уделяется спазму жевательной мускулатуры, сопровождающемуся болями ощущениями и нарушением функциональной активности данного сустава [1,2].

Среди основных методов лечения данной патологии выделяют консервативный и хирургический (менискэктомия, выполнение хондропластики посредством применения аутохряща и синтетических материалов). Среди консервативных методик наиболее часто применяемыми являются: проведение аутогенной тренировки, лечебной физкультуры, массажа спазмированных мышц, иглорефлексотерапии, чрезкожной электроанальгезии и т.д. Кроме того, важное значение отводится рекомендациям, направленным на соблюдение покоя пациентам, заключающегося в ограничении движений. В связи с этим особую актуальность представляет оценка эффективности выполняемых клинических мероприятий при данной патологии [3-5,7-9].

**Цель исследования** – анализ эффективности лечения патологических состояний ВНЧС у педагогов языковых кафедр.

**Материалы и методы исследования.** В работе было выполнено обследование 68 человек (с 2007 по 2011 г.) с высшим педагогическим образованием, преподающих русский (19 человек) и иностранные языки (49 человек) на базе Сибирского государственного индустриального университета, а также Кузбасской государственной педагогической академии в возрасте от 26 до 60 лет (в возрасте от 25 до 44 лет: 28 человек; от 45 до 59 лет: 27 человек; от 60 до 75 лет:

13 человек). Средний возраст испытуемых составил 52,1±8,3 года.

Особенности распределения пациентов согласно верифицируемой патологии ВНЧС представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика распределения больных в зависимости от диагноза

Наименование патологии	Основная группа (n – 68)
Артриты	18 (26,47%)
Артрозы деформирующие	8 (11,76%)
Артрозы склерозирующие	3 (4,41%)
Мышечно-суставные дисфункции	39 (57,35%)
<b>Всего</b>	<b>68 (100%)</b>

Особенности распределения обследуемых согласно длительности стажа работы и изучаемого языка представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2

Статистика заболеваемости ВНЧС в зависимости от стажа работы

Показатель	5-10 лет	10-20 лет	Свыше 20 лет
Деформирующий Артроз	0%	3%	6%
Склерозирующий артроз	1%	2%	1%
Артрит	2%	4%	11%
Мышечно-суставная дисфункция	6%	15%	19%
<b>Всего (n – 68)</b>	<b>9%</b>	<b>22%</b>	<b>37%</b>

Основные этапы проводимого обследования:

1. Сбор жалоб;
2. Изучение анамнеза;
3. Осмотр ротовой полости с изучением особенностей зубных рядов пациентов;
4. Выполнение мануального обследования: пальпация точек проекции менисков, головки нижней челюсти, мышц (жевательных, крыловидных и медиальных).

Статистика распределения патологических проявлений в ВНЧС у пациентов в зависимости от языка преподавания

Диагноз		Артриты	Артрозы	Мышечно-суставные дисфункции	Всего
n – 68	Языки романо-германской группы (n – 49)	11 (22%)	7 (14%)	31 (62%)	72,06%
	Использование русского языка (n – 19)	6 (12%)	4 (8%)	9 (18%)	27,94%

Больным в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики проводилось шинирование, позволяющее достичь стабилизацию пространственного положения нижней челюсти. Оклюзионную и нейромышечную стабилизацию сочетали с назначением медикаментозного и физиотерапевтического лечения. Для коррекции болевого дискомфорта применялась группа нестероидных противовоспалительных препаратов («Вольтарен», «Ксефокам»). Кроме того, проводилась аутогенная тренировка, ЛФК, массаж спазмированных мышц.

В процессе работы использовались методы описательной статистики, был проведен дисперсионный, корреляционный и регрессионный анализ, построена модель корреляционной адаптометрии, подсчитана диагностическая значимость исследуемых критериев. Для оценки значимости различий использовали критерий Вилкоксона; статистически достоверным считалось значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ жалоб пациентов после проведенного лечения представлен на рис. 1.

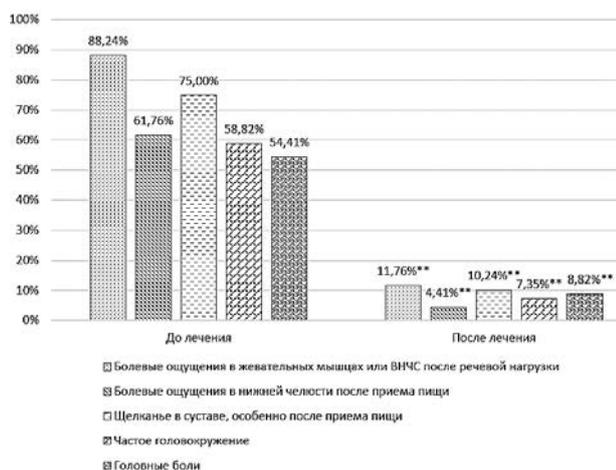


Рис. 1. Анализ динамики жалоб пациентов после проведенного лечения (в процентном соотношении).

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность различия признака между группами

Представленные данные свидетельствуют о достоверном ( $p < 0,01$ ) уменьшении количества жалоб пациентов после проведенного лечения.

Сравнительная характеристика динамики жалоб

Таблица 3

пациентов после проведенного лечения в зависимости от принадлежности к определенной возрастной группе представлена на рис. 2.

Представленные данные свидетельствуют о том, что большее число жалоб зарегистрировано среди пациентов старшей возрастной группы (60-75 лет). На фоне проведенного лечения достоверно ( $p < 0,01$ ) лучшие результаты зарегистрированы среди исследуемых молодого возраста (25-44 лет).

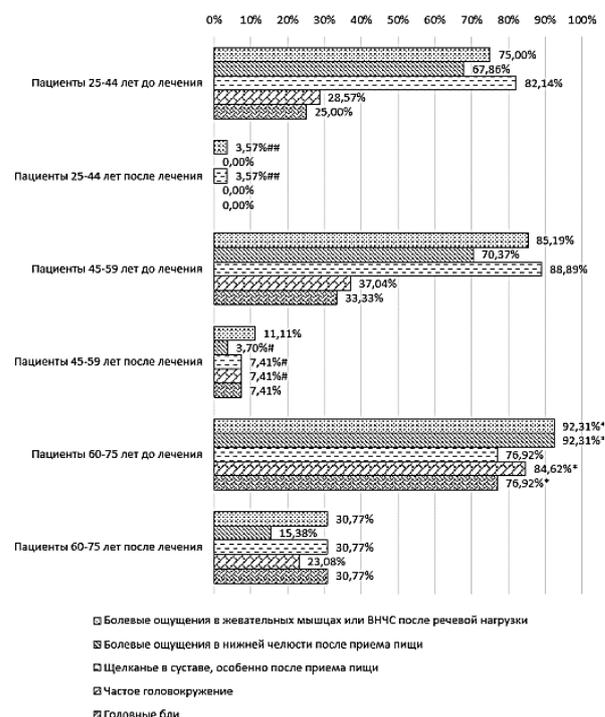


Рис. 2. Анализ динамики жалоб пациентов после проведенного лечения в зависимости от принадлежности к определенной возрастной группе (в процентном соотношении)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различия признака между группами до лечения; # –  $p < 0,05$  – достоверность различия признака между группами после проведенного лечения; ## –  $p < 0,01$  – достоверность различия признака между группами после проведенного лечения

Сравнительная характеристика динамики жалоб пациентов после проведенного лечения в зависимости от стажа работы представлена на рис. 3.

Представленные данные свидетельствуют о том, что пациенты, имеющие стаж работы более 20 лет достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще предъявляли жалобы, особенно на частые головные боли и головокружения, обусловленные нарушением функции в ВНЧС. На фоне лечения максимальная эффективность ( $p < 0,01$ ) зафиксирована среди преподавателей, имеющих наименьший стаж работы (от 5 до 10 лет).

Сравнительная характеристика динамики жалоб пациентов после проведенного лечения в зависимости от преподаваемого языка (в процентном соотношении) представлена на рис. 4.

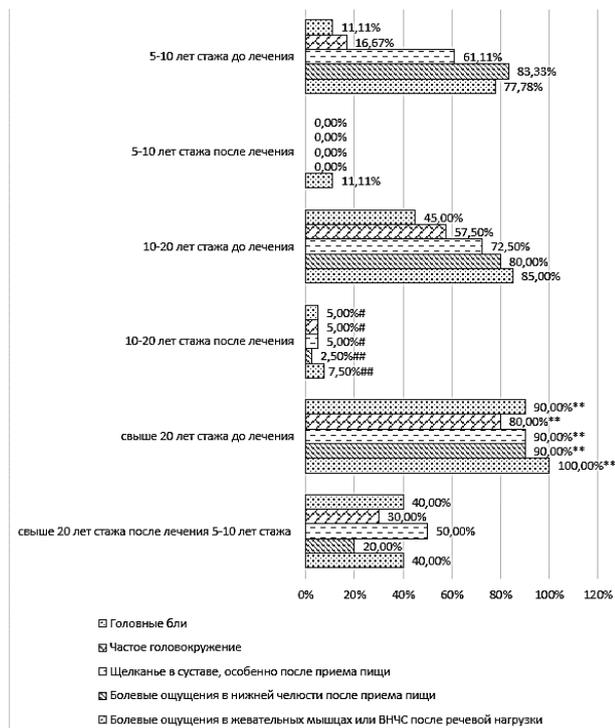


Рис. 3. Сравнительная характеристика динамики жалоб пациентов после проведенного лечения в зависимости от стажа работы (в процентном соотношении).

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность различия признака между группами до лечения; # –  $p < 0,05$  – достоверность различия признака между группами после проведенного лечения; ## –  $p < 0,01$  – достоверность различия признака между группами после проведенного лечения

Представленные данные свидетельствуют о том, что преподаватели романо-германского языка чаще предъявляли жалобы на болевые ощущения в жевательных мышцах после речевой нагрузки, болевые ощущения в нижней челюсти после еды. Данные проявления были связаны с произношением звуков, которые не характерны для русского языка и требовали дополнительного напряжения латеральной крыловидной мышцы. Лучшая динамика жалоб была отмечена среди преподавателей русского языка и литературы.

Полученные в результате исследования данные можно использовать при прогнозировании результатов лечения лиц, связанных с педагогической деятельностью и страдающих патологией ВНЧС. Наилучшие результаты (отсутствие жалоб после лечения, быстрое достижение эффекта) будут наблюдаться у пациентов молодого возраста, имеющих наименьший стаж работы и занятых на кафедре русского языка и литературы. У пациентов старшей возрастной группы со стажем работы свыше 20 лет, занятых

на кафедре иностранных языков, эффект проводимого лечения будет менее эффективным и сопровождаться сохранением остаточных жалоб.

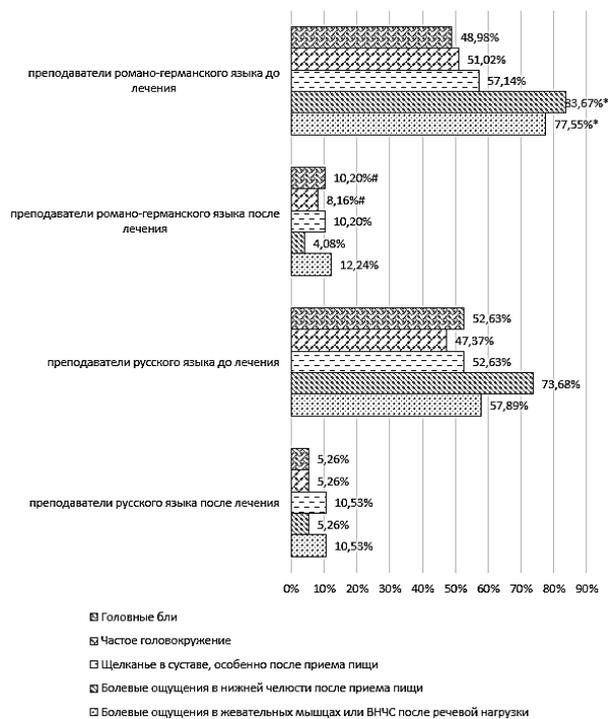


Рис. 4. Сравнительная характеристика динамики жалоб пациентов после проведенного лечения в зависимости от преподаваемого языка (в процентном соотношении). Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различия признака между группами до лечения; # –  $p < 0,05$  – достоверность различия признака между группами после проведенного лечения

Проблема патологии ВНЧС является достаточно актуальной в современной стоматологической практике. Достаточное внимание уделяется методам лечения данной патологии и ее эффективности [6,7]. Особое значение уделяется данной патологии среди людей, профессиональная сфера деятельности которых способствует этому. В литературных данных имеются работы, в которых демонстрируется связь между профессией педагога и развитием патологии ВНЧС [5,6]. В нашей работе также отмечен данный факт, кроме того, выявлена динамика состояния пациентов (по оценке динамики их жалоб) в зависимости от возрастных характеристик, длительности стажа, сферой педагогической деятельности.

**Выводы.** Динамика состояния педагогов, страдающих патологией ВНЧС при проведении соответствующих лечебных мероприятий, определяется возрастными характеристиками, длительностью трудового стажа и сферой профессиональной деятельности.

#### Литература / References

1. Бульчева Е.А. Клиническая картина, диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, осложненных парависочными жевательных мышц // Стоматология. 2007. Т. 86, № 6.

С. 79–83 / Bulycheva EA. Klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava, oslozhnennykh parafunktsiyami zhevatel'nykh myshts [Clinical presentation, diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint, complicated by parafunctions of the masticatory muscles]. Stomatologiya. 2007;86(6):79-83. Russian

2. Семенов Р.Р., Карпов С.М., Хатуева А.А., Карпов А.С. Этиологические и патогенетические механизмы формирования дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 11-1. С. 46–51 / Semenov RR, Karpov SM, Khatuaeva AA, Karpov AS. Etiologicheskie i patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Etiological and pathogenetic mechanisms of formation of temporomandibular joint dysfunction]. International Journal of Experimental Education. 2013;(11-1):46-51. Russian.

3. Скориков В.Ю., Лапина Н.В., Скорикова Л.А. Лечение мышечно-суставной дисфункции височнонижнечелюстного сустава при ревматоидном артрите // Российский стоматологический журнал. 2016. Т. 20, № 4. С. 205–208 / Skorikov VYu, Lapina NV, Skorikova LA. Lechenie myshechno-sustavnoy disfunktsii visochnonizhnechelyustnogo sustava pri revmatoidnom artrite [Treatment of muscle-articular dysfunction of the temporomandibular joint in rheumatoid arthritis]. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2016;20(4):205-8. Russian.

4. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с. / Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsionno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine. Pod redaktsiey NA Fudina [Selected technologies of non-drug effects in rehabilitation and rehabilitation and sports medicine. Edited BY Fudin]. Tula: ООО RIF «Infra»; 2009. Russian.

5. Яцук А.В. Клинико-функциональные особенности диагностики и лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у педагогов. Автореф. дисс. к.м.н. Омск. 2013. 23 с / Yatsuk AV. Kliniko-

funktional'nye osobennosti diagnostiki i lecheniya zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava u pedagogov [Clinical and functional features of diagnosis and treatment of temporomandibular joint diseases in teachers] [dissertation]. Omsk. 2013. - 23 s. Russian

6. Яцук А.В., Сиволапов К.А., Вавин В.В. Особенности функциональных расстройств височно-нижнечелюстного сустава у педагогов языковых кафедр // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. 2012. №5. URL: <http://www.science-education.ru/105-7064> (дата обращения: 10.08.2020) / Yatsuk AV, Sivolapov KA, Vavin VV. Osobennosti funktsional'nykh rasstroystv visochno-nizhnechelyustnogo sustava u pedagogov yazykovykh kafedr [Features of functional disorders of the temporomandibular joint among teachers of language departments]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya: elektronnyy nauchnyy zhurnal. 2012;(5) [Cited 2020 Aug 10]. [internet]. Russian. Available From: <http://www.science-education.ru/105-7064>.

7. Chen J. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of TMDs: a metaanalysis of 14 randomised controlled trials // Oral. Rehabil. 2015. Vol. 42, N4. P. 291–299 / Chen J. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of TMDs: a metaanalysis of 14 randomised controlled trials. Oral. Rehabil. 2015;42(4):291-9.

8. Cioffi I. ShortTerm Sensorimotor Effects of Experimental Occlusal Interferences on the WakeTime Masseter Muscle Activity of Females with Masticatory Muscle Pain // J. Oral. Facial. Pain Headache. 2015. Vol. 29, N4. P. 331–339 / Cioffi I. ShortTerm Sensorimotor Effects of Experimental Occlusal Interferences on the WakeTime Masseter Muscle Activity of Females with Masticatory Muscle Pain. J. Oral. Facial. Pain Headache. 2015;29(4):331-9.

9. Lauriti L. Are Occlusal Characteristics, Headache, Parafunctional Habits and Clicking Sounds Associated with the Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder in Adolescents? // J. Phys. Ther. Sci. 2013. Vol. 25, N10. P. 1331–1334 / Lauriti L. Are Occlusal Characteristics, Headache, Parafunctional Habits and Clicking Sounds Associated with the Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder in Adolescents?. J. Phys. Ther. Sci. 2013;25(10):1331-4.

#### Библиографическая ссылка:

Яцук А.В., Сиволапов К.А. Основные факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения педагогов, страдающих патологией височно-нижнечелюстного сустава // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 40–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-40-44.

#### Bibliographic reference:

Yatsuk AV, Sivolapov KA. Osnovnye faktory, okazyvayushchie vliyanie na effektivnost' lecheniya pedagogov, stradayushchikh patologiyey visochno-nizhnechelyustnogo sustava [The main factors influencing the effectiveness of treatment of teachers suffering from pathology of the temporomandibular joint]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:40-44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-40-44. Russian.

**СИНДРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ. ВЗГЛЯД ПСИХОЛОГА И НЕВРОЛОГА  
(обзор литературы)**

О.Е. БАКСАНСКИЙ<sup>\*,\*\*</sup>, О.Г. САФОНИЧЕВА<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

<sup>\*\*</sup>ФГБУН Физический институт П.Н. Лебедева Российской академии наук (ФИАН им. П.Н. Лебедева), ул. Ленинский проспект, д. 53, г. Москва, 119991, Россия

**Аннотация.** Статья посвящена анализу проблемы сохранения здоровья на рабочем месте. Термин «выгорание» (*burnout*) введен в обращение американским психиатром Гербертом Фрейденбергером (*Herbert Freudenberger*), который работал в альтернативной службе, и наблюдал у себя и коллег признаки истощения, потери мотивации и снижения ответственности. Эмоциональное выгорание – это состояние, когда человек ощущает себя истощенным морально, умственно и физически. Основные проявления эмоционального выгорания объединены в 5 основных групп: аффективные, когнитивные, физические, поведенческие, мотивационные. Симптомы выгорания проявляются на трёх уровнях: индивидуально-психологическом, междисциплинарном и межведомственном взаимодействии с участием всей организационной системы здоровьесбережения, как на индивидуальном, так и на общественном уровне. Для коррекции синдрома эмоционального выгорания со всем его психологическим и нейрофизиологическим требуется персонализированный подход с применением современных восстановительных технологий; повышение мотивации и стрессоустойчивости специалистов, а также развитие корпоративной культуры, эмоционального интеллекта, доверия в командах. Понимание рисков поможет выявлять ранние признаки синдрома и создавать благоприятную корпоративную среду для здоровьесбережения и профессионального долголетия.

**Ключевые слова:** эмоциональное выгорание, стресс, здоровье на рабочем месте, профессиональное долголетие, психосоциальный риск, здоровье сберегающие экосистемы эргономичные технологии.

**SYNDROME OF EMOTIONAL BURN OUT. THE VIEW OF A PSYCHOLOGIST AND A NEUROLOGIST  
(literature review)**

O.E. BAKSANSKY<sup>\*,\*\*</sup>, O.G. SAFONICHEVA<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8, bldg. 2, Moscow, 119991, Russia*

<sup>\*\*</sup>*P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences (LPI RAS), st. Leninsky prospect, 53, Moscow, 119991, Russia*

**Abstract.** The article is devoted to the analysis of health problem at the workplace. The term “burn out” has been introduced by Herbert Freudenberger, an American psychiatrist, who worked in an alternative service and observed this phenomenon in himself and his colleagues. Main characteristic of this phenomenon were loss of life, loss of motivation and loss of responsibility. Emotional burn out is the state when a person feels himself exhausted morally, mentally and physically. The main manifestations of emotional burn out are combined into 5 main groups: affective, cognitive, physical, behavioral, motivational. The symptoms of burn out are manifested at three levels: individual, psychological and interpersonal, organizational. Solving the problem of managing stress and psychosocial risks requires interdisciplinary and interdepartmental interaction with the participation of the entire organizational system of health preservation, both at the individual and at the social level. Correction of emotional burn out syndrome with all its psychological and neurodiversity requires needs a personalized approach using modern restorative technologies; increasing the motivation and stress resistance of specialists, as well as the development of corporate culture, emotional intelligence, trust in teams. Understanding the risks may help to identify early signs of the syndrome and create the health-saving corporate environment for professional longevity.

**Keywords:** emotional burn out, stress, health at workplace, professional longevity, psychosocial risk, health-saving ecosystems, ergonomic technologies.

Изменение демографической ситуации в индустриально развитых странах привело к пересмотру и совершенствованию профессиональных стандартов по отношению к работающему населению: для сохранения здоровья на рабочем месте кроме соблюдения техники безопасности и гигиены труда, необходимо развитие здоровьесберегающих экосистем, эргономичных технологий, повышение стрессоустойчивости работающих коллективов. Информация о проблемах, связанных с эмоциональными перегрузками на рабо-

чем месте, развитием «офисного синдрома» появляется на страницах профессиональных журналов: Европейское агентство по безопасности и гигиене труда утверждает, что около половины европейских работников испытывают стресс на рабочем месте, который становится причиной почти половины всех потерянных рабочих дней. Именно стресс, как психосоциальный риск, может создавать серьезные проблемы, связанные с безопасностью на работе и оказывать значительное влияние на здоровье людей и организаций [24]. По данным страховых компаний США, эта цифра

возрастает до 59% – именно такой процент работающего населения считает, что стресс на работе негативно влияет на их здоровье, а 74% связывают с эмоциональным выгоранием на работе развитие проблем в семейных отношениях. Оценка общего убытка США из-за стресса сотрудников, по мнению *American Institute of Stress* – от 150 до 300 млрд. долларов в год (*Forbes*, 2016).

В России с 2015 года фиксируется около 1,8 миллионов случаев невыхода на работу из-за сильной психологической и эмоциональной усталости, при этом треть врачей работают с выраженным синдромом выгорания. Около 3-4 из 10 молодых учителей не остаются в школе через год после выхода на работу. Стрессы и нездоровые привычки влияют не только на профессиональное долголетие, но и удерживают большой разрыв в продолжительности жизни: мужчины в России живут на 12-14 лет меньше, чем женщины. Отставание России от развитых и развивающихся стран мира по показателям здоровья в настоящее время продолжает возрастать. По смертности мужчин в возрастной группе 60-64 года Россия в 2013 г. заняла первое место среди всех 194 стран – членов ВОЗ. Наибольший прирост смертности по сравнению с 1990 г. имел место в основной трудоспособной возрастной группе 30-34 года (37,4% у мужчин и 71,3% у женщин). Сохранение здоровья работающих групп населения, управление стрессом, внедрение здоровьесберегающих технологий является важнейшей задачей государственной важности [20,23,25,27,32].

Для решения проблемы управления стрессом и психосоциальными рисками (так же как и любыми другими рисками для здоровья и безопасности на работе), требуется междисциплинарное и межведомственное взаимодействие с участием всей организационной системы здоровьесбережения, как на индивидуальном, так и на общественном уровне [14].

**Исторические аспекты развития феномена «эмоционального выгорания».** Термин «выгорание» (*burn out*) введен в обращение американским психиатром Гербертом Фрейдбергером (*Herbert Freudenberger*), который работал в альтернативной службе, и наблюдал у себя и коллег признаки истощения, потери мотивации и снижения ответственности. Эмоциональное выгорание – это состояние, когда человек ощущает себя истощенным морально, умственно и физически [33-38,40,41]. Несколько позднее К. Маслач опубликовала ряд работ, в которых представлены результаты исследования когнитивных стратегий, используемых профессионалами для борьбы с эмоциональным возбуждением. Автором было установлено, что у людей, работающих в сфере «помогающих» профессий и вовлеченных в интенсивное и глубокое взаимодействие с другими людьми, наблюдаются определенные эмоционально-поведенческие

нарушения (отрицательное отношение к работе, сниженная самооценка, утрата понимания и сочувствия по отношению к реципиентам) [39].

Открытия Г. Фрейдбергера и К. Маслач положили начало многочисленным исследованиям в сфере эмоционального выгорания. Сам термин «выгорание» оказался очень удачным в прагматическом смысле, так как подходил для описания определенных состояний, наблюдаемых у многих других людей, работающих в системе профессий «человек-человек» [15].

Признаки синдрома эмоционального выгорания были описаны еще в 80-е годы

*Maslach C.* (1981 г.) и *Meier S.T.* (1983): быстрая утомляемость и истощение, психосоматические расстройства, употребление *психоактивных веществ* (ПАВ) для коррекции настроения; негативное и циничное отношение, агрессивные чувства к пациенту и самой работе, скудность репертуара профессиональных действий, искаженная самооценка, пессимизм, потеря перспектив: апатия, депрессия и чувство бессмысленности бытия [39].

Анализ результатов эмпирических исследований, представленных в литературе, проведенный западными психологами, позволяет различать две группы моделей эмоционального выгорания: содержательную и процедурную.

Для содержательных моделей характерно детальное описание и систематизация признаков выгорания. Авторы содержательных моделей рассматривают выгорание как некое состояние, включающее в себя ряд конкретных элементов. Процессуальные модели предлагают динамическую характеристику исследуемого феномена, рассматривая эмоциональное выгорание как процесс, включающий ряд следующих друг за другом стадий (фаз) [15].

Наиболее полной и обоснованной классификацией симптомов выгорания считается классификация, предложенная В. Шауфелли и Д. Энзманном. Авторами были выделены 132 симптома выгорания, которые они объединили в 5 основных групп: 1) аффективные; 2) когнитивные; 3) физические; 4) поведенческие; 5) мотивационные.

С точки зрения авторов, симптомы выгорания проявляются на трёх уровнях:

- индивидуально-психологическом,
- межличностном и
- организационном [16].

Процессуальный подход к изучению эмоционального выгорания акцентирует внимание на динамических характеристиках рассматриваемого феномена.

Согласно представлениям авторов процессуальной модели, выгорание представляет собой динамический процесс, развивающийся во времени

по нарастающей. С. Гринсбергом была предложена пятиступенчатая модель выгорания [18]:

1. На первой стадии специалист, как правило, доволен своей работой, относится к своим рабочим обязанностям с энтузиазмом. Однако, по мере нарастания рабочих стрессов профессиональная деятельность начинает приносить все меньше удовольствия, и врач становится менее энергичным [21].

2. Вторая стадия – «дефицит топлива» – характеризуется появлением усталости и апатии, возникновением проблемы со сном. Если у работника нет дополнительной мотивации, он быстро теряет интерес к своей профессиональной деятельности. Если мотивация работника высокая, он может продолжать «гореть», подпитываясь внутренними ресурсами, но это негативно сказывается на его здоровье [22].

3. Третья стадия – хронические симптомы: чрезмерная работа приводит к опустошению, усталости, раздражительности, чувству подавленности [1].

4. Четвертая стадия – кризис: если не обратить внимание на неприятные симптомы выгорания, оно переходит на четвертую стадию. На этой стадии развиваются хронические заболевания и человек может частично или полностью утратить работоспособность. На фоне этого усиливается переживание, неудовлетворённость [2].

5. Пятая стадия – «пробивание стены» – заключительная стадия выгорания, на которой физические и психологические проблемы обостряются и могут спровоцировать развитие опасных заболеваний, угрожающих жизни человека [3].

К. Шернис выделял три стадии профессионального выгорания.

*Первая стадия* характеризуется дисбалансом между ресурсами и требованиями среды, что порождает стрессовое состояние.

*На второй стадии* у врача возникает краткосрочное эмоциональное напряжение, утомление и истощение.

*Третья стадия* проявляется в изменениях мотивационной сферы профессионала и его поведения [4].

Ведущей детерминантой возникновения выгорания, с точки зрения автора, является адекватность выбранного субъектом способа преодоления стресса [5].

Несмотря на несомненный вклад в изучение профессионального выгорания, процессуальные модели, предложенные западными психологами, в основном носят описательный характер. Их отличает разнородность и мозаичность, снижающие их практическую ценность.

В зарубежных исследованиях феномена эмоционального выгорания можно выделить две

основные точки зрения в его понимании. Выгорание понимается либо как некий комплекс относительно независимых друг от друга симптомов, которые объединяются в более крупные блоки, либо как процесс, сопутствующий профессиональному развитию человека и имеющий стадийный характер [6].

Есть некоторые исследования о существовании положительной связи между уровнем образования и степенью эмоционального выгорания: люди с высшим образованием более подвержены возникновению профессионального выгорания. Предполагается, что у людей с более высоким уровнем образования, притязания могут быть завышенными [7].

Значительное количество эмпирических исследований в рамках данного подхода направлено на выявление роли личностных характеристик на формирование признаков эмоционального выгорания.

Г. Фраунбергер описывает «выгорающих» профессионалов как сочувствующих, гуманных, мягких, увлекающихся, идеалистов, ориентированных на людей, и, одновременно, неустойчивых, интровертированных, одержимых навязчивыми идеями (фанатичных), «пламенных» и легко солидаризирующихся [8].

Э. Махер выделяет в качестве факторов, инициирующих выгорание, авторитаризм и низкий уровень эмпатии [9].

Некоторые исследования подтверждают положительную связь между выгоранием и агрессивностью и тревожностью [10].

Умняшкина С. В. и Агапова М. В. рассматривают эмоциональное выгорание как следствие нарушения процессов самореализации и самоактуализации личности. По мнению авторов, к профессиональному выгоранию приводят конфронтационные копинги в ответ на неблагоприятные средовые воздействия [11].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время психологи располагают достаточно большим объёмом эмпирических исследований относительно индивидуально-психологических предпосылок эмоционального выгорания. Однако, пока не все особенности личности изучены в достаточной мере, поэтому требуются дополнительные исследования в этом направлении.

Бойко выделяет ряд внешних и внутренних предпосылок эмоционального выгорания [6].

Группа внешних (организационных) факторов включает условия материальной среды, содержание работы и социально-психологические характеристики деятельности.

К внутренним факторам, обуславливающим эмоциональное выгорание, В.В. Бойко относит

склонность к эмоциональной ригидности, интенсивную интериоризацию, слабую мотивацию эмоциональной отдачи в профессиональной деятельности и нравственные дефекты и дезориентации личности [12].

Согласно В.В. Бойко, нравственная дезориентация проявляется в склонности к разделению людей на «плохих» и «хороших» без достаточных для этого оснований, предвзятом, либо индифферентном отношении к ним [17].

По мнению М.В. Агаповой, внешние факторы являются необходимыми для развития эмоционального выгорания, внутренние – обязательными [5].

К настоящему времени в отечественной психологии делаются попытки рассмотрения причин возникновения у профессионалов феномена выгорания с позиций системного подхода. В. Е. Орел, в частности, указывает на возможность развития синдрома психического выгорания как своеобразной интегративной реакции на дезадаптацию субъекта к профессиональной среде. При этом личностным детерминантам отводится ведущая роль в формировании данного феномена [19]. В исследовании он установил, что как провоцирующий («катализаторы»), так и стабилизирующий («ингибиторы») характер влияния личностных особенностей на выгорание обусловлен спецификой профессиональной деятельности. В качестве ведущего фактора структуры личностных детерминант выгорания определен фактор нейротизма, от уровня выраженности которого и специфики включенности зависит стабилизирующий или провоцирующий характер влияния на выгорание [29].

Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой обнаружены корреляционные связи между выгоранием и показателями «качества жизни», а также показателями самореализации. Особое значение авторы отводят балансу удовлетворенности – переживанию успеха, как в профессиональной, так и в личной жизни [30].

Умняшкина СВ. и Агапова М.В. рассматривают эмоциональное выгорание как следствие нарушения процессов самореализации и самоактуализации личности. Авторы отмечают, что люди со слабой тенденцией к самоактуализации склонны к сопротивлению, конфронтации с неблагоприятными средовыми факторами и всей профессиональной ситуацией в целом, они перестают чувствовать удовлетворение от работы, не могут относиться творчески к своим профессиональным обязанностям, что в совокупности приводит к отчуждению от предмета и продукта труда [31].

Напротив, самоактуализирующаяся личность обладает «противоядием» по отношению к выгоранию именно за счет высокой активности по осмыслению своего места и роли в жизненной

ситуации других людей, за счет осознания собственной миссии и готовности «платить» за самоидентичность и самореализацию [13].

Среди факторов, позволяющих обеспечить профилактику выгорания, можно выделить обеспечение сотрудникам возможности их профессионального роста, грамотную мотивационную политику, которая включает социальные гарантии и социальную поддержку, четкость должностных инструкций, корпоративные мероприятия, направленные на развитие благоприятного социально-психологического климата в коллективе [31], а также повышение эмоционального интеллекта.

К формированию профессиональных деформаций может приводить любая профессиональная деятельность. В группе риска оказываются люди «помогающих профессий»: врачи, медицинские сестры, социальные работники, педагоги, работающие в системе «человек-человек». Также в зону риска попадают офисные работники: специалисты в сфере информационных технологий, менеджеры, работники банков, бухгалтеры, работа которых связана с автоматизацией труда, гиподинамией, стереотипностью движений, работающие в системе «человек - компьютер» [28].

Профессиональная деятельность человека обуславливает формирование его сознания, психических процессов и свойств, а так же личностных качеств и черт. Она может способствовать развитию человека, быть предпосылкой для формирования творческих способностей и, следовательно, индивидуального стиля деятельности. Но также профессиональная деятельность, при определенных обстоятельствах, может вызвать обратный эффект, то есть блокирование личностного роста профессионала [22].

Л.П. Урванцев описывает несколько характерных особенностей влияния профессии на личность [5]:

1. В процессе выполнения профессиональной деятельности формируется профессиональная избирательность восприятия, вычлняющая из окружающего мира значимые, с точки зрения профессионала, свойства и стороны.

2. Происходит осознание и оценка тех психических особенностей, которые необходимы для успешной работы.

3. Развиваются и совершенствуются профессионально важные качества, взаимосвязи между которыми изменяются с приобретением опыта.

4. Компенсаторное профессиональное приспособление позволяет специалисту успешно выполнять работу даже при снижении показателей некоторых функций (например, какого-либо анализатора) [10].

5. Различные психические свойства и процессы приобретают своеобразную "парциальность" и по-разному проявляются при решении профессиональных и непрофессиональных задач.

6. Овладение саморегуляцией профессиональной деятельности влияет на проявление свойств нервной системы и темперамента [11].

Перечисленные особенности влияния профессии на личность накладывают специфический отпечаток на облик человека. Решение типовых задач на протяжении многих лет не только совершенствует профессиональные знания, умения и навыки, но и формирует профессиональные привычки, определенный склад мышления и стиль общения, профессиональные стереотипы [19].

У людей, которые проявляют склонность к формированию жестких стереотипов, мышление со временем становится все менее проблемным. Эти люди оказываются все более закрытыми для новых знаний. Мировоззрение у таких людей ограничивается ценностями, установками и стереотипами круга профессии, оно становится узко профессионально ориентированным. По мнению Е. И. Рогова эмоциональное выгорание может быть вызвано особенностями мотивационной сферы субъекта труда, которые состоят в субъективной сверхзначимости трудовой деятельности при его низких функционально-энергетических возможностях [30].

К субъективным причинам эмоционального выгорания можно отнести: установки, ценностные ориентации, характер и уровень трудовой мотивации, особенности эмоциональных реакций на стресс, их адаптивность и характерологические особенности. Е.И. Рогов выделяет следующие виды эмоционального выгорания [31]:

1. **Общепрофессиональные**, которые типичны для большинства людей, занятых данной профессией. Они обусловлены инвариантными особенностями используемых профессиональных задач, предмета труда, средств труда, привычек, установок, форм общения.

2. **Типологические**, которые образованы слиянием личностных особенностей и особенностей функционального строения профессиональной деятельности;

3. **Индивидуальные**, которые обусловлены личностной направленностью [22].

Проявления эмоционального выгорания имеют место во внешней среде профессиональной деятельности, во внутрисистемном общении, взаимодействии с объектом деятельности, контактах с руководителем, совместном выполнении служебных задач с другими коллегами, а так же и в среде непрофессиональной деятельности, даже может проявиться в физическом облике. К индивидуально-

личностным факторам относятся особенности конкретного сотрудника, которые могут способствовать развитию у него эмоционального выгорания [10].

А.В. Филиппов выделяет несколько типов психологических барьеров, вызывающих эмоциональное выгорание:

- когнитивно-психологические,
- социально-психологические,
- организационно-психологические и
- психомоторные.

Возникновение этих барьеров обусловлено квалификацией, стереотипизацией межличностных отношений, организационных процессов, режимом труда. Психологические барьеры вызывают неудовлетворенность трудом, психическую напряженность, порождают конфликтные ситуации. Все эти негативные явления приводят к развитию профессионально нежелательных качеств: догматизма, консерватизма, индифферентности и др.

Психолог Х. Фрейденберг описывал «сгорающих эмоционально» как сочувствующих, мягких, гуманных, увлекающихся, идеалистов, которые ориентированы на людей, и – в то же время – интровертированных, неустойчивых, одержимых навязчивыми идеями (фанатичные), «пламенных» и легко солидаризирующихся. И. Махер пополнил этот список «авторитаризмом» (авторитарный стиль руководства) и низким уровнем эмпатии [19].

Синдром эмоционального выгорания проявляется в следующем:

- а) чувство безразличия, изнеможения, эмоционального истощения (человек не способен отдаваться работе так, как это было прежде);
- б) дегуманизация (развитие негативного отношения к клиентам и своим коллегам);
- в) негативное самовосприятие в профессиональном плане – недостаток чувства профессионального мастерства.

Анализ литературы по изучаемой нами проблеме показал, что это явление в психологии рассматривается как специфическое явление, проявляющееся в профессиональной деятельности у лиц без признаков психической патологии. Несмотря на то, что симптомы, присущие эмоциональному выгоранию, рассматриваются как вариант нормы, формирование эмоционального истощения может способствовать развитию патологических реакций.

Таким образом, выгорание можно рассматривать как явление на границе «нормы» и «патологии», что является экстремальным вариантом «нормы», но с другой стороны, его можно рассматривать и как «донозологию». Синдром эмоционального выгорания даже сравнивают с проявлением психологической эпидемии, при которой истощенный психологически

человек начинает олицетворять облик не только мегаполисов, но и современных городов, где «индустриальная» инфраструктура приводит не к повышению качества жизни, а, наоборот, его снижению [9].

Проблемы, связанные с трудностями поддержания нормального образа жизни, в международной классификации болезней МКБ-10 относятся к классу Z00-Z99.

Выделяют факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения:

Z73 Проблемы, связанные с трудностями поддержания нормального образа жизни

Z73.0 Переутомление

Z73.1 Акцентуированные личностные черты

Z73.2 Недостаточность отдыха и расслабления

Z73.3 Стрессовое состояние, не классифицированное в других рубриках.

**Основные факторы, приводящие к эмоциональному выгоранию врачей.**

Профессиональная деятельность врачей нередко проходит в условиях жёсткой конкуренции. Для профессиональной деятельности врачей в современных условиях характерны высокая интенсивность, насыщенность действий, частое вмешательство в рабочий процесс внешних факторов, широкая сеть контактов разного уровня, преобладание непосредственного вербального общения с другими людьми. Таким образом, профессиональная деятельность врачей изобилует множеством стрессов (организационных, экономических, социально-психологических) [5,20,21,25,36].

Содержание работы врача, согласно исследованиям Н.В. Самоукиной, становится для него серьёзным стресс-фактором при следующих условиях [24]:

1) если предмет работы не совпадает с его интересами и способностями; если врач не имеет условий для профессиональной самореализации и самовыражения;

2) если не определены должностные обязанности, отсутствует должностная инструкция; если они не совпадают с ожиданиями врача, которые у него имелись при поступлении в лечебно-профилактическую организацию; если они не согласованы или находятся в противоречии с обязанностями других сотрудников, с которыми врачу приходится взаимодействовать.

Рабочая нагрузка становится стрессовой, если она слишком высока для сотрудника или, наоборот, слишком низкая. В первом случае, который наиболее распространён, сотрудник не успевает решить стоящие перед ним задачи, испытывает снижение самооценки, у него повышается тревожность и падает вера в собственные силы [24]. Во втором, если нагрузка является слишком низкой, он может переживать свою невостребованность, низкую

значимость и, как следствие, страх быть уволенным по сокращению или быть переведённым на более низкую должность с потерей статуса.

Темп работы следует рассматривать в качестве стресс-фактора в том случае, если он не совпадает с темпераментом и индивидуально-психологическими характеристиками сотрудника. Например, высокий темп работы, требующий решения большого количества задач за минимальное время, может быть благоприятным для человека с сильным типом нервной системы и вызывающим стресс для сотрудника со слабой либо сильной, но инертной, нервной системой [24].

Серьёзным стрессовым фактором является нарушение графика работы, будь то ненормированность рабочего дня, работа в выходные дни или необходимость сверхурочной работы. Этот фактор ещё более усугубляется в случае отсутствия соответствующей компенсации за работу в сверхурочное время [11].

Сильным стрессовым фактором является отсутствие перспектив (карьерный рост, повышение заработной платы). Ситуация усугубляется для сотрудников с преобладанием в мотивационном профиле ориентации на достижение успеха [22].

Следует отметить, что ситуация с отсутствием перспектив достаточно распространена в российских компаниях и многих лечебно-профилактических учреждениях [2].

Среди организационных факторов риска эмоционального выгорания врачей можно выделить в качестве самостоятельных информационные перегрузки. Необходимость воспринимать, перерабатывать, оценивать большой объём разноплановой и часто противоречивой информации создаёт опасность развития информационного стресса [22].

Немаловажным фактором эмоционального выгорания врачей является постоянное взаимодействие с другими людьми. Ряд исследователей подчеркивают, что причины выгорания лежат не только в области отношений между врачами и клиентами, но могут быть также связаны и с межличностными конфликтами, которые возникают внутри организации. В некоторых работах отмечается, что конфликты по горизонтали, между сотрудниками, находящимися на одном уровне управленческой иерархии, менее психологически опасны, чем конфликты с людьми, занимающими более высокое служебное положение [11]. При этом подчёркивается, что в качестве фактора, предохраняющего от выгорания в конфликтных ситуациях, может выступать социальная поддержка. Врачи, получающие такую поддержку, могут лучше сопротивляться стрессовым воздействиям и тем самым быть менее подверженными эмоциональному выгоранию [19].

В некоторых исследованиях в качестве факторов, инициирующих выгорание, выделяются ролевая конфликтность и ролевая неопределенность, которые вызваны недостаточно четким разграничением должностных обязанностей и сфер ответственности [12].

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, что условия труда врачей характеризуются психоэмоциональными особенностями, которые имеют выраженную модальность: от ситуативной тревожности, беспокойства и даже отчаяния в ситуациях безнадёжности до чувства радости, приподнятого общего уровня настроения.

**Модель коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.** Синдром эмоционального выгорания, с характерной эмоциональной сухостью, личностной отстраненностью, увеличением сферы экономии эмоций, существенно влияет на профессиональное и личностное развитие. Профессиональная деформация, отрицательно отражается на трудовой деятельности врача и коллектива в целом, чем обусловлена необходимость своевременной профилактики данного явления.

Анализируя целевые ориентиры модели психологической коррекции синдрома эмоционального выгорания, можно выделить преимущественную направленность на реализацию комплексной, системной и систематической профилактики и коррекции уровня синдрома эмоционального выгорания. На основе целевых ориентиров, формулируются задачи для каждого из этапов модели: теоретического (анализа психологической литературы по теме, с подбором методик), опытно-экспериментального (констатирующего и формирующего эксперимента) и контрольно-обобщающего (анализа полученных результатов, разработкой методических рекомендаций).

Повышению эффективности психологической коррекции синдрома эмоционального выгорания, способствует групповая форма работы, включающая целенаправленное использование совокупности взаимодействий и взаимоотношений между участниками в коррекционных, позволяя сконцентрировать внимание на проблемных сферах межличностного взаимодействия участников.

Водопьянова Н.Е. и Старченкова Е.С., рассматривая теорию и практику преодоления стресса и выгорания, приводят рецепты избавления от стресса, рекомендованные различными авторами: Г. Селье, Б. Швальбе и Х. Швальбе, Леоновой А.Б. и Кузнецовой А.С. Все они основаны на ресурсных концепциях стресса и преодоления выгорания. Стресс, согласно подобным представлениям, возникает в ситуациях: представляющих угрозу потери ресурсов, фактической потери ресурсов, отсутствия адекватного возмещения истраченных ресурсов.

Личностные, поведенческие и социальные переменные, отрицательно связанные с показателями выгорания, обозначаются как ресурсы, которые при определённых условиях детерминируют стойкость к развитию данного синдрома.

В частности, Леоновой А.Б. и Кузнецовой А.С. предложен комплексный подход к психопрофилактике стрессов и оптимизации функциональных состояний [9]. Они подробно рассматривают варианты использования методов саморегуляции в прикладных условиях при организации работы кабинетов психологической разгрузки. В более поздних работах они предлагают комплексную диагностико-превентивную систему «Интегральная диагностика и коррекция стресса», действие которой апробировано при реализации программы оказания психологической помощи (на примере деятельности врачей). Структура данной системы в целом состоит из трёх частей:

1. Диагностической, направленной на многофакторную оценку симптоматики профессионального стресса.

2. Интерпретационной, включающей вынесение интегративного диагностического суждения об общем уровне развития профессионального стресса и его качественной характеристике.

3. Превентивной, содержащей индивидуализированный подбор и составление программ оптимизационных мероприятий в соответствии со спецификой выявленного синдрома профессионального стресса [26].

При анализе методологических подходов к профилактике и психологической помощи людям «помогающих профессий» с синдромом выгорания следует отметить, что в зарубежной психологии проблема воздействия на личность отчётливо выделяется в разнонаправленных концепциях двух психотерапевтических направлений.

Первая представлена бихевиористической школой и утверждает, что человеческим поведением возможно управлять, как, например, химической реакцией. Отправляясь от имеющегося у психолога эталона, манипулируя соответствующими факторами, он продвигает реакции человека, к достижению этого эталона. В этом случае человеку отводится роль объекта, по существу он оказывается орудием манипуляции психолога.

Л.А. Петровская выделяет другое направление как антитезис первому - это так называемая «гуманистическая психология». Она манипуляции и контролю пытается противопоставлять диалог с другой личностью, как форму повседневного общения, и как форму отношений в практике консультирования и психотерапии [21]. Солидаризируясь с Л.А. Петровской, хотелось бы отметить, что первое направление отчасти обходит стороной личность как таковую, сводя

взаимодействие к механической схеме «стимул - реакция». Под личностью мы будем понимать динамическую функциональную систему отношений человека к себе, к другим и к миру [21].

Теория личности В.Я. Мясищева продолжается в двух сферах «терапевтических приложений» – психотерапии и практике психологической помощи [10]. Они реализуются в двух основных формах работы – индивидуальное консультирование и различные формы групповой работы. Несомненно, что для наших целей, а именно для коррекции негативных личностных особенностей врачей, формирующихся под влиянием профессиональной деятельности, более эффективен второй подход – групповая работа.

Работа с группами сделала возможным соединение двух подходов. В первом личность рассматривается как субъект межличностных отношений и направлена на изучение закономерностей социальных процессов, особенностей формирования и развития человеческих общностей. Этот подход характерен для социальной психологии. Другой подход обращен к человеческой индивидуальности и направлен на изменения, происходящие внутри личности и ведущие к её самосознанию и развитию (экзистенциальная психология, гештальт-психология и т.д.). В настоящее время выделяются психотерапевтические направления и соответственно различные подходы к работе в группах:

1. Группы тренинга (Т-группы).
2. Бихевиорально ориентированные группы (группы тренинга умений).
3. Гуманистическое направление.
4. Трансактный анализ в группах.
5. Гештальт-группы.
6. Группы телесной терапии.
7. Группы терапии искусством.
8. Группы танцевальной терапии [30].

С.И. Макшанов предлагает классификацию видов профессионального тренинга, выделяя группы по критерию уровней психологического воздействия:

- 1) Функциональный тренинг (предполагает оптимизацию функционирования психических процессов в соответствии с требованиями профессиональной деятельности).
- 2) Перцептивно-ориентированный тренинг (направлен на повышение у индивида адекватности и полимодальности при восприятии профессиональных объектов, самого себя и других людей).
- 3) Интеллектуальный тренинг (направлен на формирование навыков мыслительных операций с образами профессиональных объектов).
- 4) Тренинг специальных умений (ориентирован на развитие навыков самоуправления, уверенности в себе, разрешения конфликтов,

слушания, установления контакта в общении и т.п.) [37].

В отечественной психологии наиболее продуктивно ведётся работа в области различных социально-психологических тренингов, которые «прежде всего направлены на развитие личности, на формирование эффективных коммуникативных умений освоения навыков межличностного взаимодействия» [28].

Основная цель такого тренинга – повышение коммуникативной компетентности, но она конкретизируется в более широком перечне задач:

- 1) приобретение знаний в области психологии личности, группы, общения;
- 2) приобретение умений и навыков общения;
- 3) коррекция, формирование и развитие установок, необходимых для успешного общения;
- 4) развитие способности адекватно и полно воспринимать и оценивать себя и других людей, а также взаимоотношения, складывающиеся между людьми;
- 5) коррекция и развитие системы отношений личности.

Чтобы избежать синдром эмоционального выгорания, профессионал должен оценивать свою жизнь вообще – живет ли он так, как ему хочется, наблюдается ли достижение поставленных целей, – и этому нужно обучать еще в процессе получения профессии.

Овсянникова Т.Ю. представляет модель профилактики синдрома эмоционального выгорания врачей, в которой отражены последовательно разворачивающиеся этапы деятельности: подготовительный, основной, заключительный. Данная модель представлена на рисунке (рис 1).

Основной этап включает образовательную деятельность, которая осуществляется в форме тренинговых занятий.

Таким образом, можно выделить, что основными средствами предупреждения синдрома эмоционального выгорания являются психотехники, позволяющие обучающимся переживать состояния единства с окружающим миром, становиться объектом самопознания, расширять диапазон чувствительности к своим состояниям, телесным ощущениям, понимать эмоциональный смысл происходящего вокруг, обретать навыки произвольной саморегуляции на телесном, эмоциональном, интеллектуальном уровне, а также на уровне отношения к себе, своему внутреннему миру и миру других людей.

Далее рассмотрим дерево целей, на основе которого выстроено исследование (рис 2).

Рассмотрим структуру дерева целей (рис.2).

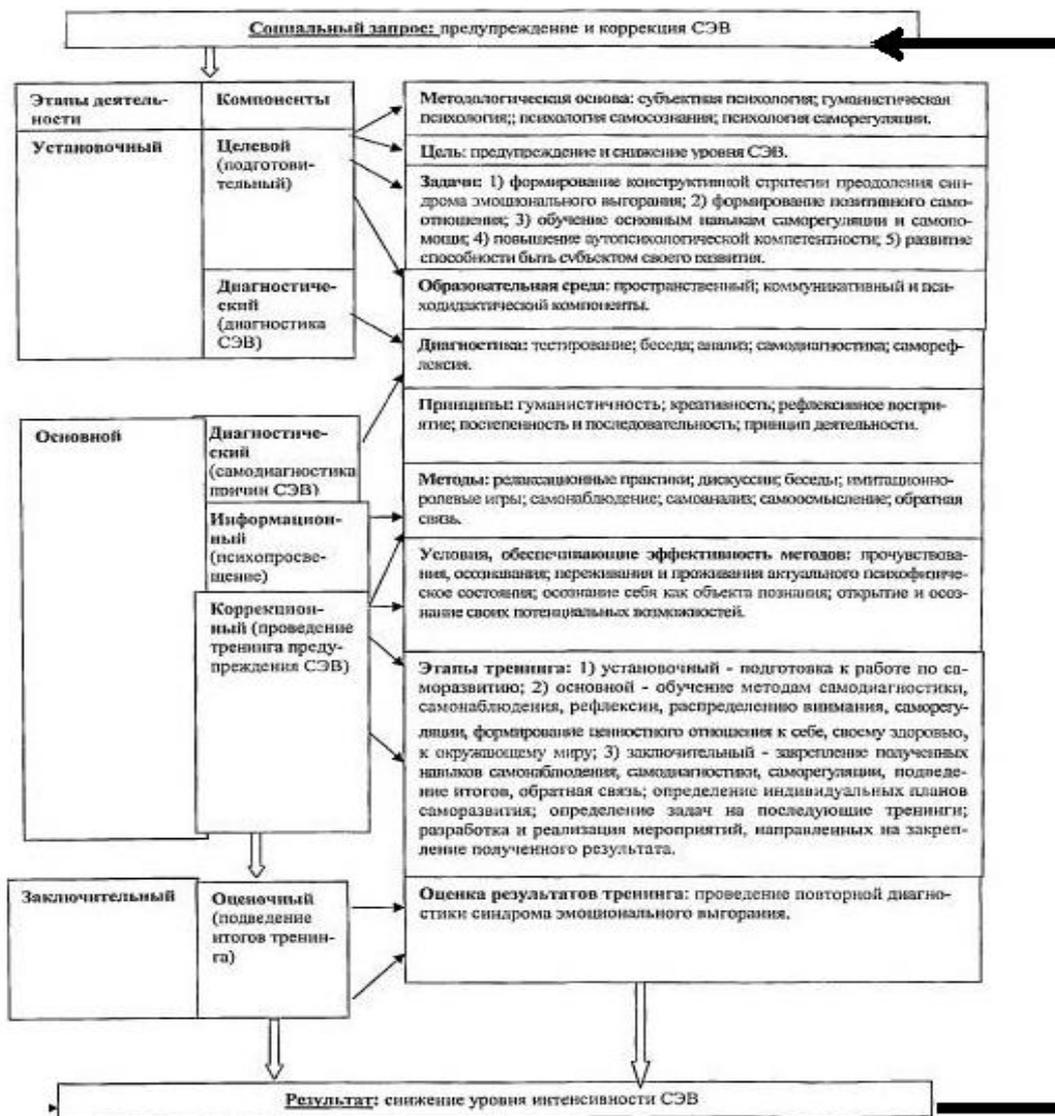


Рис. 1. Психологическая модель предупреждения и коррекции синдрома эмоционального выгорания



Рис. 2. «Дерево целей» по организации психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей

Генеральная цель исследования: теоретически обосновать и эмпирически проверить модель психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.

1. Рассмотреть теоретические предпосылки исследования психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.

1.1. Изучить феномен эмоционального выгорания в психолого-педагогических исследованиях.

1.1.1. Выделить модели эмоционального выгорания.

1.1.2. Рассмотреть внутренние и внешние факторы формирования эмоционального выгорания.

1.2. Выделить особенности эмоционального выгорания врачей.

1.2.1. Проанализировать особенности влияния профессии на личность.

1.2.2. Рассмотреть внутренние и внешние факторы эмоционального выгорания

1.3. Разработать модель психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.

1.3.1. Рассмотреть особенности построения модели.

1.3.2. Выделить генеральную цель исследования и построить дерево целей.

1.3.3. Построить модель психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.

2. Организация исследования синдрома эмоционального выгорания врачей.

2.1. Разработать этапы исследования.

2.1.1. Определить методы и методики исследования.

2.2. Сформировать, охарактеризовать выборку, провести констатирующий этап исследования

2.2.1. По результатам исследования проанализировать особенности эмоционального выгорания врачей.

3. Организовать опытно-экспериментальное исследование психолого-

педагогической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.

3.1. Разработать и реализовать программу психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей.

3.1.1. провести формирующий этап исследования после реализации коррекционной программы.

3.2. Охарактеризовать результаты формирующего этапа исследовательской деятельности.

3.3. Разработать рекомендации по профилактике синдрома эмоционального выгорания у врачей.

3.4. Разработать технологическую карту внедрения программы профилактики и коррекции эмоционального выгорания врачей.

С опорой на результаты теоретического исследования особенностей эмоционального выгорания, анализ исследований по проблеме моделирования и структуру «дерева целей», нами была составлена модель коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей (рис.3).

В структуре модели коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей можно выделить 4 блока: теоретический, диагностический и формирующий, и аналитический. Содержательный компонент теоретического блока представлен целеполаганием, определением целевых ориентиров, методологических подходов к проблеме исследования, определение предмета объекта исследования, постановку задач исследования, определение его теоретической и практической значимости. Диагностический блок направлен на изучение особенностей эмоционального выгорания врачей взаимодействующих и не взаимодействующих в ходе осуществления профессиональной деятельности с людьми. В формирующем блоке представлена программа психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей. Аналитический блок, предполагает анализ результатов эффективности программы психологической коррекции и профилактики эмоционального выгорания врачей, разработаны рекомендации по профилактике синдрома эмоционального выгорания у врачей и технологическая карта внедрения программы профилактики и коррекции эмоционального выгорания врачей.

В если медицинские работники вынуждены находиться в длительном позозависимом положении (ведение документации, стоматологический прием, операции и т.п.), то к эмоциональным перегрузкам присоединяется неврологическая симптоматика. Периодические головные боли, головокружение, онемение, покалывание в руках, скованность в шейном отделе позвоночника (ШОП), в области надплечий, а также нарушение сна характерны для «офисного синдрома» [13]. Постуральный дисбаланс мышц плечевого пояса, элевация структур верхней апертуры грудной клетки, а также многоуровневые мышечно-тонические и нейроваскулярные «туннельные» синдромы в краниовертебральной зоне и ШОП, кифозирование грудной клетки значительно снижают качество жизни. Клиническое неврологическое исследование у таких работников выявляет связь болевого синдрома, вестибуло-атактических нарушений и сосудистой недостаточности в вертебрально-базиллярном бассейне с патобиомеханическими изменениями в ШОП, краниовертебральном переходе на фоне неадекватных статических постуральных нагрузок.

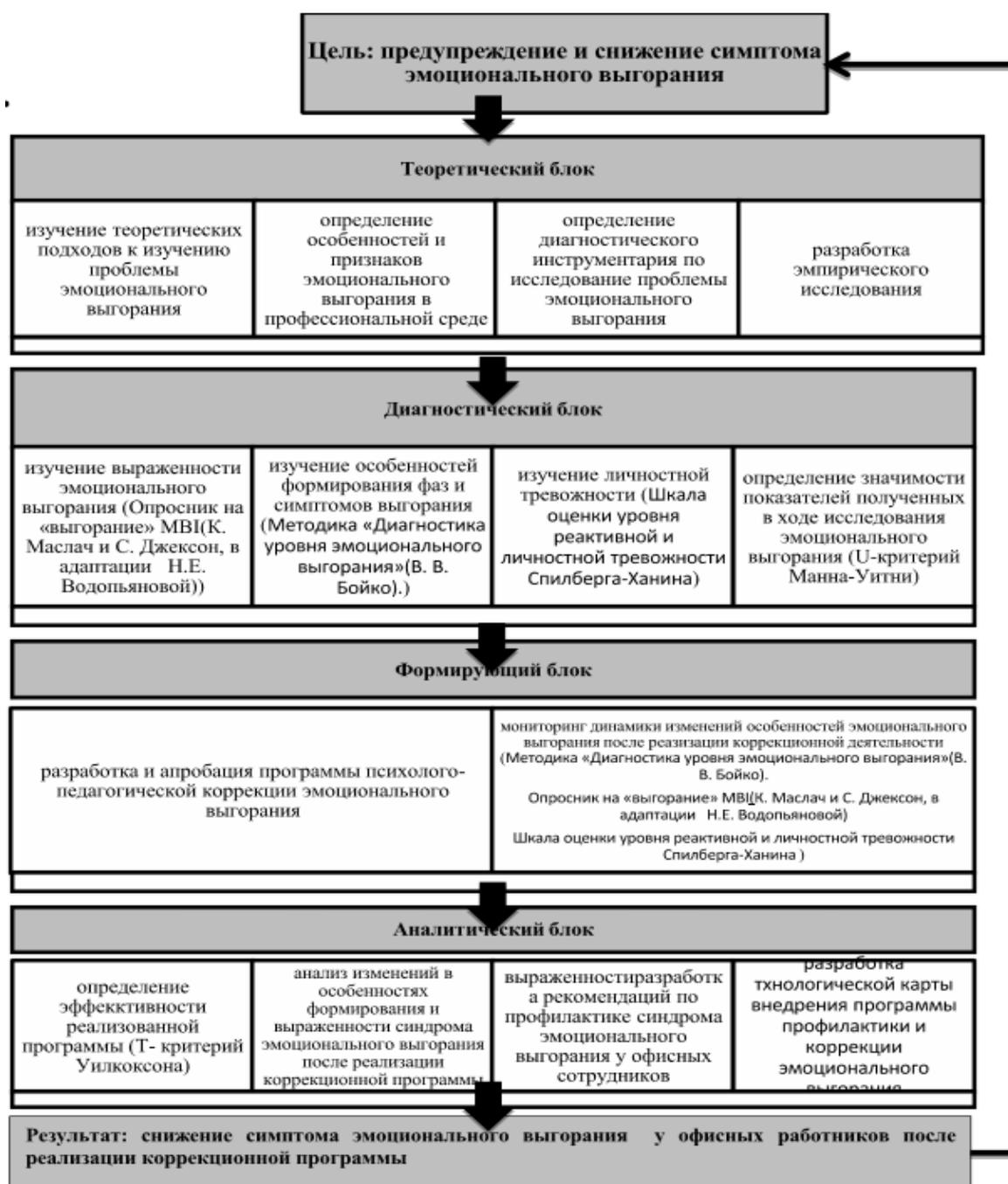


Рис. 3. Модель психолого- педагогической коррекции синдрома эмоционального выгорания

Поэтому для профилактики и коррекции «офисного синдрома» в сочетании с эмоциональным выгоранием рекомендуется комплексная нелекарственная методика, включающая мягкоткие техники мануальной терапии (МТ), остеопатии и арома – психотерапевтической коррекции, которая оказывает воздействие на все механизмы формирования постурального стресса: компрессионно - механический, статико-динамический и психогенный. Мягкотканевая МТ включает техники, направленные на релаксацию фасций и мышц плечевого пояса, ШОП с целью

устранения «туннельных невропатий», способствует нормализации процессов гемо-ликвородинамики, кислородного обеспечения стволовых и корковых структур мозга. (за счет положительного влияния на психическую сферу человека) [26,28]. Также в комплекс нелекарственных методов эффективно включают дыхательную, постуральную гимнастику и медитативные практики.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что многолетнее выполнение одной и той же профессиональной деятельности может приводить к

возникновению психологических барьеров, появлению профессиональной усталости, обеднению способов выполнения трудовой деятельности, утрате профессиональных навыков, умений, снижению работоспособности. Можно отметить, что на стадии профессионализации происходит развитие эмоционального выгорания личности по многим видам профессий. Как было уже отмечено выше, проявления синдрома выгорания можно разделить на психологические, поведенческие и физические. Эти общие проявления развиваются у всех представителей, относящихся к группам риска, однако синдром эмоционального выгорания у представителей разных групп риска протекает со своими особенностями: у специалистов «помогающих» профессий преобладают психологические проблемы, а у офисных работников – мышечный стресс, постральные и психосоматические нарушения.

Таким образом, для коррекции синдрома эмоционального выгорания со всем его психологическим и нейроразнообразием требуется персонализированный подход с применением современных восстановительных технологий; повышение мотивации и стрессоустойчивости специалистов, а также развитие корпоративной культуры, эмоционального интеллекта, доверия в командах. Понимание рисков поможет выявлять ранние признаки синдрома и создавать благоприятную среду для здоровьесбережения и профессионального долголетия.

#### Литература / References

1. Аронов Р.А., Баксанский О.Е. Когнитивная стратегия А. Эйнштейна // Вопросы философии. 2005. № 4. С. 66–75 / Aronov RA, Baksanskiy OE. Kognitivnaya strategiya A. Eynshteyna [A. Einstein's cognitive strategy]. Voprosy filosofii. 2005;4:66-75. Russian.
2. Аронов Р.А., Баксанский О.Е. Происхождение знания: истоки и основы // Вопросы философии. 2008. № 4. С. 98–108 / Aronov RA, Baksanskiy OE. Proiskhozhdenie znaniya: istoki i osnovy [The origin of knowledge: origins and foundations]. Voprosy filosofii. 2008;4:98-108. Russian.
3. Безносков С.П. Профессиональная деформация личности. СПб.: Речь, 2014. 272 с. / Beznosov SP. Ppofessional'naya defopmatsiya lichnosti [Professional personality deformation]. CPb.: Pech'; 2014. Russian.
4. Боева А.В., Руженков В.А., Москвитина У.С. Синдром эмоционального выгорания у врачей-психиатров // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2013. Т. 22, № 11. С. 6–12 / Bueva AV, Puzhenkov VA, Mockvitina UC. Cindrom emotsional'nogo vygoraniya u vrachey-psixiatrov [Emotional Burn-out Syndrome in Psychiatric Doctors]. Nauchnye vedomosti Belgorodckogo gosudarstvennogo univerciteta. 2013;22(11):6-12.
5. Бойко В.В. Синдром "эмоционального выгорания" в профессиональном общении. СПб., 1999. 105 с. / Boyko VV. Cindrom "emotsional'nogo vygoraniya" v ppofessional'nom obshchenii [Emotional burnout syndrome in professional communication]. CPb.; 1999. Russian.
6. Бойко В.В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других. М.: Филин, 1999. 196 с. / Boyko VV. Enepgiya emotsiy v obshchenii: vzglyad na sebya i na drugix [Emotional energy in communication: a look at yourself and others]. Moscow: Filin; 1999. Russian.
7. Бойко В.В. Энергия эмоций. СПб.: Питер, 2004. 474 с. / Boyko VV. Enepgiya emotsiy [Emotional energy]. CPb.: Pitep; 2004. Russian.
8. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. Плигин А.А. Личностно ориентированный подход к обучению физике // Физика в школе. 2003. № 4. / Baksanskiy OE, Kucher EN, Pligin AA. Lichnostno orientirovannyy podkhod k obucheniyu fizike [Personality-oriented approach to teaching physics]. Fizika v shkole. 2003;4. Russian.
9. Баксанский О.Е. Когнитивные науки. От познания к действию. Москва, 2005. / Baksanskiy OE. Kognitivnye nauki. Ot poznaniya k deystviyu [Cognitive Sciences. From cognition to action]. Moscow; 2005. Russian.
10. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: Диагностика и профилактика. СПб.: Питер, 2005. 336 с. / Vodop'yanova NE. Cindrom vygoraniya: Diagnostika i pprofilaktika [Burnout syndrome: diagnosis and prevention]. CPb.: Pitep; 2005. Russian.
11. Вилонас В. Психология эмоций. СПб.: Питер, 2008. 496 с. / Vilyunac V. Pcxilogiya emotsiy [Psychology of emotions]. CPb.: Pitep; 2008. Russian.
12. Влах Н.И. Модель психологической помощи представителям «Помогающих» профессий при эмоциональном выгорании // Вестник ЮУрГУ. Серия: Психология. 2015. №4. С. 24–30 / Vлах NI. Model' pcxilogicheckoy pomoshchi ppedctavitelyam «Pomogayushchix» ppofeciiy ppi emotsional'nom vygoranii [Model of psychological help for presenters of "helping" professions with emotional burnout]. Vectnik YuUpGU. Seriya: Pcxilogiya. 2015;4:24-30. Russian.
13. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром – это реальность // РМЖ. Неврология и психиатрия. 2011. №50. С. 2–7 / Danilov AB, Kurganova YuM. Ofisnyy sindrom – eto real'nost' [Office Syndrome is Reality]. RMZh. Nevrologiya i psixiatriya. 2011;50:2-7. Russian.
14. Донцов В.И., Крутько В.Н. Здоровьесбережение как современное направление профилактической медицины (обзор) // Вестник восстановительной медицины. 2016. № 1. С. 2–9 / Dontsov VI, Krut'ko VN. Zdorov'sberezhenie kak sovremennoe napravlenie profilakticheskoy meditsiny (obzor) [Health preservation as a modern direction of preventive medicine (review)]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2016;1:2-9. Russian.
15. Малкина-Пых И.Г. Экстремальные ситуации. М.: Изд-во Эксмо, 2005. 960 с. / Malkina-Pyx IG. Ekctpema'l'nye situatsii [Extreme situations]. M.: Izd-vo Ekcmo; 2005. Russian.
16. Меркулова Н.Н. Синдром эмоционального выгорания и программа его преодоления в сфере «Помогающих» профессий // Вестник ТГУ. 2011. №12. С. 199–206 / Merkulova NN. Cindrom emotsional'nogo vygoraniya i pprogramma ego ppeodoleniya v sfere «Pomogayushchix» ppofeciiy [The syndrome of emotional burnout and the program of its overcoming in the sphere of "helping" professions]. Vectnik TGU. 2011;12:199-206. Russian.
17. Никифоров Г.С. Психология здоровья. СПб.: Речь, 2012. 256 с. / Nikifopov GC. Pcxilogiya zdopov'ya [Psychology of health]. CPb.: Pech'; 2012. Russian.
18. Орёл В.Е. Синдром психического выгорания. Мифы и реальность. М., 2014. 296 с. / Opel VE. Cindrom pxcicheckogo vygoraniya. Mify i peal'noct' [mental burnout. Myths and reality]. M.; 2014. Russian.
19. Пайнс Э., Маслач К. Практикум по социальной психологии. СПб.: Питер, 2000. 524 с. / Paync E, Maclach K. Ppaktikum po cotsial'noy pxcilogii [Work-shop on social psychology]. CPb.: Pitep; 2000. Russian.
20. Петрова Н.Ф. Здоровье человека как многоаспектный феномен // Мир науки, культуры, образования. 2015. №1. С. 113–114 / Petrova NF. Zdorov'e cheloveka kak mnogoaspektnyy fenomen [Human health as a multidimensional phenomenon]. Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya. 2015;1:113-4. Russian.
21. Романова Е.С., Горохова М. Ю. Личность и эмоциональное выгорание // Вестник практической психологии образования. 2004. №1. С. 18–23 / Pomanova ES, Gorokhova MYu. Lichnoct' i emotsional'noe vygoranie [Personality and Emotional Burnout]. Vectnik ppakticheskoy pxcilogii obpazovaniya. 2004;1:18-23. Russian.
22. Ронгинская Т.И. Синдром выгорания в социальных профессиях // Психологический журнал. 2002. Т. 23. № 3. С. 85–95 / Ponginckaya TI. Cindrom vygoraniya v cotsial'nyx ppofeciiyax [Burnout syndrome in social activities]. Pcxilogicheckiy zhurnal. 2002;23(3):85-95. Russian.
23. Решетников М.М. Психическое здоровье населения современные тенденции и старые проблемы // Национальный психологический журнал. 2015. № 1. С. 9–15 / Reshetnikov MM. Psikhicheskoe zdorov'e naseleniya sovremennyye tendentsii i staryye problemy [Mental health of the population modern trends and old problems]. Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal. 2015;1:9-15. Russian.
24. Самоукина Н.В. Карьера без стресса. СПб., 2016. 256 с. /

Samoukina NV. Kap'era bez ctpecca [The career without stress]. St. Petersburg; 2016. Russian.

25. Саломатин А.Г., Свиначенко В.Г., Саломатина Е.Б. Здоровье-сбережение как ценность и продукт формирования культуры самостоятельной работы личности // Психология, социология и педагогика. 2015. № 9. С. 32–40 / Salomatin AG, Svinarenko VG, Salomatina EB. Zdorov'esberezhenie kak tsennost' i produkt formirovaniya kul'tury samostoya-tel'noy raboty lichnosti [Health preservation as a value and product of the formation of a culture of independent work of an individual]. Psikhologiya, sotsiologiya i pedagogika. 2015;9(48):32-40. Russian.

26. Сафоничева О.Г. Восстановительное лечение структурно-функциональных нарушений опорно-двигательной системы (донозологическая диагностика и комплексное лечение при эмоционально-аффективных расстройствах). Диссертация на соискание ученой степени д. м. н. Тула: Тульский государственный университет, 2007 / Safonicheva OG. Vosstanovitel'noe lechenie strukturno-funktsional'nykh narusheniy oporno-dvigatel'noy sistemy (do-nozologicheskaya diagnostika i kompleksnoe lechenie pri emotsi-onal'no-afektivnykh rasstroystvakh) [Rehabilitation treatment of structural and functional disorders of the musculoskeletal system (prenosological diagnostics and complex treatment for emotional and affective disorders)] [dissertation]. Dissertatsiya na soiskanie uche-noy stepeni d. m. n. Tula: Tul'skiy gosudarstvennyy universitet; 2007. Russian.

27. Сафоничева О.Г., Мартынич С.А. Задачи развития научной платформы медицинской науки «Профилактическая среда»: технологические решения // Успехи современного естествознания. 2015. № 3. С. 102–106 / Safonicheva OG, Martynchik SA. Zadachi razvitiya nauchnoy platformy meditsinskoй nauki «Profilakticheskaya sreda»: tekhnolo-gicheskie resheniya [Development Objectives of the Scientific Platform of Medical Science "Prophylactic Environment": Technological Solutions]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2015;3:102-6. Russian.

28. Сафоничева О.Г., Мартынич С.А. Комплексная программа скрининга на платформе «неврология» на основании инновационных технологий персонализированной медицины //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 2-2. С. 246–250 / Safonicheva OG, Martynchik SA. Kompleksnaya programma skrininga na platforme «nevrologiya» na osnovanii innovatsionnykh tekhnologiy personalizirovannoy meditsiny [A comprehensive screening program based on the neurology platform based on innovative technologies of personalized medicine]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;2-2:246-50. Russian.

29. Франкл В. Человек в поисках смысла. М.: Прогресс, 1990 / Frankl V. Chelovek v poiskakh smysla [A man in search of meaning]. Moscow: Progrecc; 1990. Russian.

30. Фромм Э. Бегство от свободы. М.: Прогресс, 1995 / Fromm E. Begctvo ot svobody [Escape from freedom]. Moscow: Progrecc; 1995. Russian.

31. Чутко Л. Синдром менеджера. Эмоциональное выгорание и управление стрессом. СПб. Речь, 2009 / Chutko L. Sindrom menedzhera. Emotsional'noe vygotanie i upravlenie ctpeccom [Syndrome of the manager. Emotional burnout and management of strains]. SPb. Pech'; 2009. Russian.

32. Шарабчиев Ю.Т. Общественное здоровье нации и индивидуальное здоровье личности // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. №3. С. 88–107 / Sharabchiev YuT. Obshchestvennoe zdorov'e natsii i individual'noe zdorov'e lichnosti [Public health of the nation and individual health of the individual]. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2015;3:88-107. Russian.

33. Cox T. The nature and measurement of work-related stress: theory and practice // Evaluation of Human Work / ed. by J. R. Wilson, N. Corlett. 3rd ed. Boca Raton, Fla. [u.a.], 2005. P. 553–571 / Cox T. The nature and measurement of work-related stress: theory and practice. Evaluation of Human Work / ed. by J. R. Wilson, N. Corlett. 3rd ed. Boca Raton, Fla. [u.a.]; 2005.

34. Cox T., Griffiths A., Cox S. Stress explosion: Managing stress at work // Health and Safety at Work. 1993. June. P. 16–18 / Cox T, Griffiths A, Cox S. Stress explosion: Managing stress at work. Health and Safety at Work. 1993;June:16-8.

35. Farber B.A. The process and dimensions of burnout in psychotherapists // Professional Psychology: Research and Practice. 1982. Vol. 13, № 2. P. 293–301 / Farber BA. The process and dimensions of burnout in psychotherapists. Professional Psychology: Research and Practice. 1982;13(2):293-301.

36. Felton J.S. Burnout as a clinical entity - its importance in health care workers // Occup. Med. 1998. Vol. 48, № 4. P. 237–250 / Felton JS. Burnout as a clinical entity - its importance in health care workers. Occup. Med. 1998;48(4):237-50.

37. Freudenberg H.J. Staff Burn-Out // Journal of Social Issues. 1974. Vol. 30, № 1. P. 159–165 / Freudenberg H.J. Staff Burn-Out // Journal of Social Issues. 1974;30(1):159-65.

38. Mapkova A. K. The Psychology of Professionalism. M.: The International Humanitarian Fund "Knowledge", 2012. P. 400 / Mapkova AK. The Psychology of Professionalism. M.: The International Humanitarian Fund "Knowledge"; 2012.

39. Maslach C., Jackson S.E., Leiter M.P. Burn-out inventory manual (3rd ed.). Palo Alto, California: Consulting Psychological Press, Inc.; 1996. 52 p. / Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Burn-out inventory manual (3rd ed.). Palo Alto, California: Consulting Psychological Press, Inc.; 1996.

40. Skutapevskaya M.M. Emotional burn-out syndrome // Medical News. 2002. №7. P. 3–9 / Skutapevskaya MM. Emotional burn-out syndrome. Medical News. 2002;7:3-9.

41. Solodkova T.I. Overcoming of the "Burnout" Syndrome // Psychopedagogy in law enforcement. 2010. No3 (42). P. 47–49 / Solodkova TI. Overcoming of the "Burnout" Syndrome. Psychopedagogy in law enforcement. 2010;3(42):47-9.

#### Библиографическая ссылка:

Баксанский О.Е., Сафоничева О.Г. Синдром эмоционального выгорания. взгляд психолога и невролога (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 45–57. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-45-57.

#### Bibliographic reference:

Baksansky OE, Safonicheva OG. Sindrom emotsional'nogo vygoraniya. vzglyad psikhologa i nevrologa (obzor literatury) [Syndrome of emotional burn out. The view of a psychologist and a neurologist (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:45-57. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-45-57. Russian.

## ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ж.В. ВЕЧЕРКИНА, А.Н. МОРОЗОВ, А.А. СМОЛИНА, Н.В. МОРОЗОВ, Т.П. КАЛИНИЧЕНКО

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:** известно, что медицинскую деонтологию достаточно подробно изучают в высших и средне-специальных учебных заведениях на тех факультетах и отделениях, по окончании которых специалисты находятся в постоянных деловых контактах с больными, их родственниками и друг с другом. Анализ литературных источников и практических рекомендаций показал, что информация, посвящённая морально-этической составляющей профессии зубного техника недостаточно. Это связано с относительно недавним возникновением этой специальности в качестве самостоятельной профессии, не связанной с врачом-стоматологом, а также с отсутствием необходимости в постоянном общении зубного техника с пациентом. Всё это доказывает, что этике и деонтологии в профессии зубного техника уделяется недостаточное внимание в современных образовательных условиях, а это крайне важно для формирования деонтологических навыков у будущих специалистов. **Целью работы** является улучшение качества профессиональной деятельности в ортопедической стоматологии с учетом этических и деонтологических принципов. **Материалы и методы исследования.** Предметом настоящего исследования является учение о долге и моральных основах работы и поведения специалиста медицинского профиля квалификации зубной техник с помощью изучения сферы деятельности зубного техника, систематизации общекультурных и профессиональных компетенций для формирования ключевых современных этических и деонтологических принципов на всех этапах изготовления ортопедических конструкций. **Результаты и их обсуждения.** Установлено, что зубные техники, не имея права на манипуляции в полости рта, с пациентами контактируют редко, но это не освобождает их от строгого соблюдения принципов деонтологии при выполнении функциональных обязанностей на рабочем месте. Чем грамотнее и опытнее техник, тем чаще его приглашают в клинический кабинет для того, чтобы посоветоваться, как лучше решить ту или иную проблему технического и эстетического характера с учетом индивидуальных особенностей пациента. Общение специалистов между собой, со стоматологом ортопедом должно быть вежливым, этичным, а весь разговор направлен на то, чтобы принять решение в пользу пациента и успеха ортопедического лечения в целом. **Заключение.** Каждый работающий в зуботехнической лаборатории специалист, имея постоянное индивидуальное место, должен так планировать работу в течение дня, чтобы уменьшить очередь в коллективные места в специализированных помещениях, не допуская столкновения интересов. Чем лучше микроклимат зуботехнической лаборатории, тем содержательнее, интереснее, желаннее трудовая деятельность, способная повысить качество ортопедического лечения.

**Ключевые слова:** ортопедическая стоматология, этика, деонтология, профессиональная деятельность.

## DEONTOLOGICAL ASPECTS IN ORTHOPEDIC DENTAL PRACTICE

ZH. V. VECHERKINA, A. N. MOROZOV, A. A. SMOLINA, N. V. MOROZOV, T. P. KALINICHENKO

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

**Abstract. Relevance:** it is known that medical deontology is studied in sufficient detail in higher and secondary specialized educational institutions at those faculties and departments, after which specialists are in constant business contacts with patients, their relatives and with each other. The analysis of literature sources and practical recommendations showed that the information devoted to the moral and ethical component of the dental technician's profession is not enough. This is due to the relatively recent emergence of this specialty as an independent profession, not related to the dentist, as well as the lack of need for constant communication between the dental technician and the patient. All this proves that ethics and deontology in the dental technician profession are given insufficient attention in modern educational conditions, and this is extremely important for the formation of deontological skills in future specialists. **The research purpose** is to improve the quality of professional activity in orthopedic dentistry, taking into account ethical and deontological principles. **Materials and methods:** the subject of this study is the study of the duty and moral foundations of the work and behavior of a medical specialist qualified as a dental technician by studying the scope of the dental technician, systematization of general cultural and professional competencies for the formation of key modern ethical and deontological principles at all stages of the manufacture of orthopedic structures. **Results and its discussion:** it was found that dental technicians, not having the right to manipulate the oral cavity, rarely contact patients, but this does not exempt them from strict compliance with the principles of deontology when performing functional duties in the workplace. The more competent and experienced the technician, the more often he is invited to the clinical office in order to consult how best to solve a particular problem of a technical and aesthetic nature, taking into account the individual characteristics of the patient. Communication of specialists among themselves, with an orthopedic dentist should be polite, ethical, and the whole conversation is aimed at making a decision in favor of the patient and the success of orthopedic treatment in general. **Conclusions:** each specialist working in a dental laboratory, having a permanent individual place, should plan work during the day in such a way as to reduce the queue for collective places in specialized premises, without allowing a clash of interests. A good microclimate in the dental laboratory contributes to a meaningful, interesting, motivated work activity, which improves the quality of orthopedic treatment.

**Keywords:** orthopedic dentistry, ethics, deontology, professional activity.

**Актуальность.** Решение важнейших задач – повышение качества и культуры медицинской помощи населению страны, развитие и специализированных видов и осуществление широких лечебно-профилактических мероприятий во многом определяется соблюдением принципов медицинской деонтологии – учения о должном в медицине [1,5]. Работник здравоохранения, как личность в социальном и психологическом плане не должен ограничиваться «узкой» лечебно-профилактической и технической деятельностью, а участвовать в общении и решении сложных проблем. Этика в медицине на протяжении многих веков тесно взаимосвязаны в области требований к врачу: он должен быть не только грамотным специалистом, но и человеком с высокими моральными качествами. Известно, что медицина как система знаний, возникла намного раньше этики. Вопрос об этичности и деонтологии тех или иных действий медицинских работников встал драматически сразу же с их появлением. Во-первых, они регулировались этическим в рамках действующей морали, традиций, обычаев. По мере развития государства этические требования к врачам начали законодательно закреплять в нормативно-правовых актах, характерных для тех или иных государств [6,7].

Непрерывное развитие общечеловеческой этической мысли привело к прогрессирующей дифференциации этики, как науки. Это, в свою очередь, повлияло на восприятие обществом работников здравоохранения и, следовательно, на требования к ним.

На сегодняшний день сложно представить медицинского работника, который бы вёл себя в присутствии пациента не этично, поскольку из-за коммерциализации медицины современные пациенты оценивают не только уровень профессионализма и грамотности специалиста, но и его общение, поведение, настрой, внешний вид [2,8]. Доказано, что успех лечебно-профилактических мероприятий до 60% определяется внешним впечатлением от медицинского учреждения и от внимания всех специалистов. Поэтому в XX-XXI начали уделять большое внимание этико-деонтологическим принципам профессий, связанных с медицинской деятельностью, в том числе и месту этики и деонтологии в работе специальности стоматология ортопедическая квалификация «зубного техника» [4].

По данным литературных источников, на сегодняшний день информации, посвященной морально-этической составляющей профессии зубного техника, достаточно не много. Конечно, это связано, а также с отсутствием необходимости в постоянном общении зубного техника с пациентом и относительно поздним возникновением этой специальности в качестве самостоятельной профессии, не связанной с врачом-стоматологом ортопедом, известно, что в современных условиях этико-деонтологические аспекты в профессии зубного техника (работника

здравоохранения) изучены не в полном объеме [3].

**Целью работы** является повышение эффективности трудовой деятельности специалистов стоматологического профиля на этапах ортопедического лечения путем детального анализа соблюдения этики и принципов деонтологии в современных условиях.

**Материалы и методы исследования.** Материалом настоящего исследования является учение о долге и моральных основах работы и поведения специалиста медицинского профиля квалификации зубной техник. Методика исследования включает следующие аспекты:

- выполнение обзора научных литературных источников по вопросам этики и деонтологии зубного техника;
- рассмотрение вопроса сферы деятельности зубного техника,
- изучение общекультурных и профессиональных компетенций.
- определение и формирование ключевых современных деонтологических принципов на клинических и лабораторных этапах изготовления ортопедических конструкций.

В подавляющем большинстве того малого количества источников, которые посвящены взаимодействию зубного техника с пациентами, оно как правило сводится к нулю, что делает практически невозможным развитие социально-этических аспектов деятельности данного специалиста. Тем не менее, постоянное развитие ортопедической стоматологии сегодня требует всё более частых консультаций врачей с зубными техниками. Если врач-стоматолог не обладает должным опытом или затрудняется с практической реализацией или целесообразностью изготовления того или иного протеза, то консультации могут проводиться при пациенте. Стремление последнего к самостоятельному принятию решений и необходимость врача соблюдать «принцип уважения» к автономии пациента, а также тот факт, что успех лечения во многом зависит от результатов пациенту особенностей его заболевания, приводят зубного техника к необходимости общаться с пациентами.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в виде систематизации профессионально этических проблем.

1. *Административная.* Так как руководство поликлиники отвечает за ремонт, снабжение материалами и оборудованием, от них зависит, в каких условиях будет работать специалист, насколько он сможет реализовать свой потенциал и улучшить качество изготавливаемых ортопедических конструкций. Так же специалисту важно чувствовать, что ему пойдут навстречу, что его личные проблемы будут учтены.

Руководство, которое осознаёт необходимость идти «в ногу» со временем занимается внедрением новых технологий, отправляет сотрудников на мастер-классы, что неизменно приводит к повышению

качества оказания стоматологической помощи и к развитию отечественной науки. Член Совета Международного общественного объединения зубных техников – Андрей Дубовец, – отмечает: «Отчасти стремление зубных техников расти в профессиональном плане привело к техническому прорыву в отечественной стоматологии. Если нет поддержки руководства учреждения, то нет и перспективы развития».

2. *Коллективная.* Поскольку успех любой командной работы заключается в слаженности действий и тандеме коллектив играет большую роль в деятельности любого специалиста. Особенно важны отношения в коллективе в сфере здравоохранения. Из-за прогрессирующей дифференциации специальностей зубной техник вынужден контактировать с большим количеством людей, от которых напрямую или косвенно зависит качество его работы. Важно помнить, что труд каждого работника медицинского учреждения важен, а сам зубной техник должен следовать общечеловеческим правилам поведения. Для молодых специалистов, занимающихся практической работой, коллектив приобретает особую значимость – от коллектива в значительной степени зависит, как быстро молодой специалист приобретет должный опыт и насколько он сможет раскрыть свой потенциал. Не следует бояться признавать свои ошибки, а также излишне критиковать коллегу. Необходимо относиться в равной степени вежливо ко всем членам коллектива, уважать традиции и порядки стоматологической поликлиники и зуботехнической лаборатории.

3. *Общественная.* Учитывая низкий уровень стоматологического здоровья населения, зубной техник, как работник здравоохранения, может и должен по возможности проводить разъяснительные мероприятия, направленные на профилактику стоматологических заболеваний. Цикл «Стоматологические заболевания» включен в образовательный процесс студентов СПО «стоматология ортопедическая».

4. *Бригадная проблема* затрагивает отношения с медицинскими сестрами. Поскольку зубной техник не контактирует с ними, она не является ключевой этической проблемой, присущих его деятельности, но быть компетентным необходимо.

5. *Коллегиальная проблема.* Поскольку планировка зуботехнических лабораторий предполагает нахождение нескольких специалистов, зачастую имеющих разный подход к работе, в одном помещении просто необходимым становится соблюдение взаимной вежливости. Прежде всего, сюда входит приветствие коллег, поскольку от него зависит настроение специалиста и его продуктивность, что в свою очередь влияет на качество готовой работы. В наше время некоторые правила ушли в прошлое: к примеру, молодому человеку больше нет необходимости вставать, приветствуя женщину, пожилого че-

ловека или более опытного специалиста. Тем не менее, необходимо избегать фамильярности и проявлять доброжелательность по отношению к окружающим. Другой составляющей этого принципа является умение поддержать беседу с коллегами: выслушать собеседника не перебивая его, не выказывать пренебрежения, даже если возникнет необходимость указать на явную ошибку. При этом необходимо обладать чувством такта: не следует повышать голос, грубить или излишне любопытствовать, категорически недопустимо использование нецензурной лексики и применение физической силы.

Ввиду индивидуального опыта каждый зубной техник использует нешаблонные приёмы при изготовлении протезов. Важно относиться с уважением к персональным особенностям изготовления зубным техником ортопедических конструкций, но тактично возразить, если такие особенности могут привести к ухудшению качества готовой работы. Из-за ограниченности помещения зуботехнической лаборатории нужно соблюдать аккуратность во время работы, не занимать места общего пользования без необходимости, а также бережно относиться к личным и рабочим вещам коллег.

6. *Врачебная проблема.* В данном случае уместнее будет назвать её проблемой взаимоотношения зубного техника с пациентом. Ряд источников ошибочно считают одним из основных отличий зубного техника от стоматолога отсутствие контакта с пациентами. В действительности зубных техников – особенно имеющих большой опыт, – приглашают в кабинет стоматолога для уточнения важных деталей, например, для коррекции протеза, подбора цвета и фасона искусственных зубов. Это приводит его к необходимости выработать четкую линию поведения с пациентами. В основном жалобы с стороны больных поступают на низкую информированность: «Самой вообще почти не разговаривают. Они смотрят только на результаты и обсуждают только их». Эти же жалобы справедливы в том случае, когда необходимость объяснить что-либо пациенту накладывается на работу зубного техника. Взаимодействуя с пациентом необходимо помнить, что в рабочее время зубной техник представляет не только свою поликлинику, но и медицинских работников в целом. От проявленной компетенции, куда входит грамотная речь, умение держаться, серьёзность, но доброжелательность, зависит насколько пациент поверит в успех лечения и насколько он будет готов довериться именно этому врачу и зубному технику. Разъяснения нюансов применения или изготовления ортопедических конструкций не входят в основные обязанности зубного техника. Тем не менее, в ряде случаев (например, молодой специалист) они просто необходимы, поскольку зубной техник ознакомлен с различными принципами процесса изготовления ортопедических конструкций опытнее, чем врач-стоматолог.

7. *Индивидуальная проблема* обращена к личности зубного техника как человека и как специалиста и рассматривает необходимые ему качества, как морально-нравственные, так и профессиональные. Внимательность и терпеливость обусловлены характером работы, а именно необходимостью персонифицированно детализировать каждую ортопедическую конструкцию и длительно находиться в одном положении. Наблюдательность и умение делать выводы незаменимы для написания научных работ. Так же они помогают оптимизировать рабочий процесс.

Зубной техник обязан выполнять наряды качественно и в срок. Для чего он должен обладать пунктуальностью и ответственностью. Развитое пространственное мышление и глазомер необходимы зубному технику, как специалисту, занимающемуся практической работой. Благодаря прогрессирующей дифференциации, свойственной 21 веку, качество ортопедических конструкций зависит не только от зубного техника, но и от его коллег. Следствием этого является необходимость умения работать в команде. Ни одно из этих качеств не способно выйти на достаточный уровень, если зубной техник не способен к самокритике.

Поскольку деонтология является частью этики, рассматривая деонтологические аспекты профессиональной деятельности зубного техника прежде всего необходимо отметить их связь с аспектами этическими. Так этическая индивидуальная проблема во многом определяет поведение зубного техника, поскольку включает в себя необходимость поступать согласно инструкциям. Исходя из этого, можно выделить следующие ключевые современные деонтологические аспекты на клинических и лабораторных этапах изготовления ортопедических конструкций:

- Уважительное общение с коллегами, особенно в присутствии пациентов;
- Отсутствие халатности, небрежного отношения к работе;
- Сведение к минимуму ошибок и неточностей в своей работе;
- Отсутствие сознательно совершённых нарушений технологии при изготовлении ортопедической конструкции;
- Не следует экономить материалы и время, если это может привести к ухудшению качества готовой конструкции;
- Не следует скрывать свои ошибки или пытаться исправить их в нарушение технологии изготовления протеза;
- Следует стремиться к повышению качества изготавливаемых работ.

Анализ проведенной работы показал, что появлению этики и деонтологии, как наук, предшествовал длительный период возникновения, закрепления и трансформации норм морали. Вопросы вызывает место профессиональной этики в структуре этического

знания: часть источников утверждает, что это самостоятельная наука, часть выступает за её подчинение прикладной этике. Эти споры вызваны различным подходом к пониманию ей предмета. Эта наука рассматривает этические аспекты сотрудников совершенно разных сфер, чем обуславливается широкий спектр её подразделов: биоэтика, компьютерная этика, юридическая этика, экономическая этика, медицинская этика и другое.

Разнообразие видов этики, касающихся непосредственно работников здравоохранения, обусловлено различным подходом к рассмотрению поведения врача. Так врачебная этика отличается односторонним характером, поскольку обращает своё внимание лишь на поведение врача исключительно во время его рабочего времени. Из-за множественных пересечений предметов исследования, ввиду их сходства, трудность представляет и разделение понятий «медицинская этика», «биоэтика», «биомедицинская этика».

Медицинская этика – это наиболее старая система моральных норм, охватывающая отношение врача с пациентами. Она опирается на религию, философию и социальные истоки и имеет два основания: долг и обязанность. Тем не менее возникшая необходимость в решении более узкоспециализированных вопросов привела к появлению биоэтики, призванной сбалансировать научно-технический прогресс и общечеловеческие моральные ценности. Она рассматривает этическую оценку действий по отношению ко всему живому. В отличие от последней, основным предметом рассмотрения биомедицинской этики является этичность действий по отношению именно к человеку.

Деонтология является разделом этики, оценивающим поступки любого специалиста, относительно их соответствия уставам, законам, инструкциям и прочим документам, регламентирующим данную сферу деятельности. Оценка этичности действий медицинских работников занимается врачебная этика, медицинская этика, биоэтика, биомедицинская этика и деонтология.

Выполняя свою работу, зубной техник может столкнуться со следующими этическими проблемами: индивидуальная, коллегияльная, общественная, административная и коллективная проблемы; проблема взаимоотношения зубного техника с пациентом; проблема взаимоотношения зубного техника с врачом-стоматологом.

Ключевые современные деонтологические аспекты на клинических и лабораторных этапах изготовления ортопедических конструкций направлены на изготовление качественного зубного протеза, наиболее точно соответствующего поставленным требованиям в вопросах индивидуальности, функциональности и эстетики.

На основе проведенного исследования можно создать собственные данные, определяющие профес-

сионально-этические регламентации в практике зубного техника:

1. Взаимоотношения стоматолога-ортопеда и зубного техника;
2. Взаимоотношения внутри профессиональной группы зубных техников;
3. Взаимоотношение зубных техников с другими группами медицинских специалистов;
4. Отношения к новым научным достижениям и критерии их использования в практической деятельности;
5. Отношения на рынке стоматологического материаловедения, используемых в практической деятельности;
6. Эстетические нормы в практике «стоматологии ортопедической»;
7. Отношение зубных техников к социальным и природным факторам, влияющим на состояние здоровья их пациентов;
8. Принципы обоснования данной профессиональной группы в обществе;
9. Отношение к власти и законам, действующим в данном обществе;
10. Взаимоотношение внутри профессиональной группы медицинских работников в стоматологической практике;
11. Моральный статус пациентов после протезирования в отношении своего здоровья и рекомендаций врача и зубного техника

**Заключение.** Основной принцип деонтологии заключается в том, чтобы сознательно подчинить личные интересы интересам общества, а применение к социальному обществу-гармоничное сочетание личного и общественного. Поэтому чтобы достичь появления современных принципов этики и деонтологии – предшествовал длительный период возникновения, закрепления и трансформации норм морали. Доказано, что развитие медицинской этики включает в себя несколько этапов. Наиболее важными принципами являются взаимоотношения между стоматологом-ортопедом – зубным мастером и пациентом и его родственниками, информирование о выборе метода лечения; рассмотрение ошибок на клинично-лабораторных этапах изготовления ортопедической конструкции, профессиональный рост, внешний вид и оснащение рабочего места. Ключевая цель профессиональной деятельности зубного техника-сохранение стоматологического здоровья человека и успешно проведенное ортопедическое лечение. Следует подчеркнуть, что для медицинского работника важно всегда оставаться человеком, основными качествами которого должны быть внимательное отношение к людям, доброта, отзывчивость, свои профессиональные обязанности он должен выполнять, следуя голосу совести, опираясь на грамотность, правильность и принципы гуманизма. Только руко-

вествуясь идеалами высокой нравственности, зубной техник может исполнить профессиональный и гражданский долг. Как известно, человек не рождается личностью, он становится ею в процессе жизни. Зубному технику, как и врачу - стоматологу нужно уметь определять мотивы поведения человека и особенно его отношение к медицине, что имеет большое значение в лечебно-диагностическом процессе. Деонтологический принцип в профессии зубного техника включает в себя оценку действий зубного техника относительно предписанных ему обязанностей. Это подразумевает, прежде всего, тщательную оценку качества изготавливаемой ортопедической конструкции на каждом из этапов его изготовления. Выполняя свои обязанности, зубной техник может столкнуться с множеством этических проблем. Основной из них является индивидуальная проблема, рассматривающая в первую очередь нравственную составляющую данного специалиста.

Таким образом, для того чтобы стать настоящим зубным техником, мало быть эрудированным в специальных вопросах, мало быть умелым манипулятором, прекрасно овладевших зуботехнической технологией, надо еще достичь высокого душевного, морального совершенства, стать человеком долга, специалистом делать добро. Высококвалифицированный зубной техник допускает меньше ошибок не потому, что он подготовлен лучше посредственного зубного техника, а потому, что его никогда не покидает чувство ответственности и требовательности к себе. Воспитывать в себе эти качества необходимо постоянно, на протяжении всей своей жизни, начиная со студенческой скамьи.

#### Выводы:

1. Нуждаемость пациентов в ортопедическом лечении остается достаточно высокой. И специальность «стоматология ортопедическая» квалификация «зубной техник» является достаточно перспективной профессией. Зубной техник работает совместно с врачом-стоматологом, другими коллегами и специалистами ортопедического профиля и может столкнуться с различными этическими проблемами, оценка которых представлена в медицинской этике и деонтологии.

2. Ключевая цель в практике зубного техника – сохранение стоматологического здоровья человека и успешно проведенное ортопедическое лечение. Следует подчеркнуть, что для медицинского работника, выполняя свои профессиональные обязанности важно всегда оставаться человеком, основными качествами которого должны быть долг, честь, достоинство, правдивость, справедливость и внимательное отношение к людям.

3. В современных условиях необходимо давать будущим специалистам необходимый уровень теоретических знаний, способных формировать представления об общих и частных этических ценностях, эффективно

анализировать и разрешать этические проблемы, возникающие в профессиональной деятельности.

**Литература / References**

1. Антоненко Ю.Е., Чайкина Н.Н., Саурина О.С. О стоматологической службе Воронежской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. Акционерное общество «Шико». 2020. Т. 28, № 2. С. 239–242 / Antonenko YuE, Chaikina NN, Saurina OS. O stomatologicheskoy sluzhbe Voronezhskoy oblasti [about the dental service of the Voronezh region]. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. Jointstock Company "Shiko". 2020;28(2):239-2. Russian.
2. Вечеркина Ж.В., Смолина А.А., Кунин В.В. Повышение качества подготовки специалистов стоматологического профиля с учетом стоматофобии, тенденции ее развития и распространенности у детского населения. В сборнике: Актуальные вопросы высшей медицинской школы. Материалы научной-практического семинара, 2020. С. 49–52 / Vecherkina ZhV, Smolina AA, Lunina NA. Povyshenie kachestva podgotovki spetsialistov stomatologicheskogo profilya s uchetom stomatofobii, tendentsii ee razvitiya i rasprostranennosti u detskogo naseleniya. V sbornike: Aktual'nye voprosy vysshey meditsinskoj shkoly. Materialy nauchno-prakticheskogo seminar, 2020. C. 49-52 / Vecherkina ZhV, Smolina AA, Lunina NA. Povyshenie kachestva podgotovki spetsialistov stomatologicheskogo profilya s uchetom stomatofobii, tendentsii ee razvitiya i rasprostranennosti u detskogo naseleniya. V sbornike: Aktual'nye voprosy vysshey meditsinskoj shkoly. Materialy nauchno-prakticheskogo seminar [Improving the quality of training of dental specialists, taking into account stomatophobia, its development trends and prevalence in the child population. In the collection: Current issues of the higher medical school. Materials of the scientific and practical seminar]; 2020. Russian.
3. Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Крючкова А.В. Подготовка обучающихся СПО по специальности "стоматология ортопедическая" в современных условиях // Тенденции развития науки и образования. 2020. № 67-3. С. 70–74 / Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Kryuchkova AV. Podgotovka obuchayushchikhsya SPO po spetsial'nosti "stomatologiya ortopedicheskaya" v sovremennykh usloviyakh [Training of SPO students in the specialty "orthopedic dentistry" in modern conditions]. Trends in the development of science and education. 2020;67-3:70-4. Russian.
4. Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Морозов А.Н. Особенности организации подготовки обучающихся СПО по специальности «стоматология ортопедическая» в современных условиях. В сборнике: Тенденции развития образования: педагог, образовательная организация, общество – 2020. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. БУ ЧР ДПО «Чувашский республиканский институт образования» Министерства образования и молодежной политики Чувашской Республики. Чебоксары, 2020. С. 181–187 / Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Morozov AN. Osobennosti organizatsii podgotovki obuchayushchikhsya SPO po spetsial'nosti «stomatologiya

ortopedicheskaya» v sovremennykh uslo-viyakh. V sbornike: Tendentsii razvitiya obrazovaniya: pedagog, ob-razovatel'naya organizatsiya, obshchestvo – 2020. Sbornik materia-lov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. BU ChR DPO «Chuvashskiy respublikanskiy institut obrazovaniya» Ministerstva obrazovaniya i molodezhnoy politiki Chuvashskoy Respubliki [Features of the organization of training of students of SPO in the specialty "orthopedic dentistry" in modern conditions. In the collection: Trends in the development of education: teacher, educational organization, society-2020. collection of materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference. BU CR DPO "Chuvash Republican Institute of Education" of the Ministry of Education and Youth Policy of the Chuvash Republic]. Cheboksary; 2020. Russian.

5. Есауленко И.Э., Чиркова Н.В., Морозов А.Н. Симуляционное обучение в системе подготовки врача-стоматолога для улучшения качества стоматологической помощи // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015. Т.14, №2. С. 334–337 / Esaulenko IE, Chirkova NV, Morozov AN. Simulyatsionnoe obuchenie v sisteme podgotovki vracha-stomatologa dlya uluchsheniya kachestva stomatologicheskoy pomoshchi [Simulation training in the system of training a dentist to improve the quality of dental care]. System analysis and management in biomedical systems. 2015;14(2):334-7. Russian.

6. Попова Т.А., Пшеничников И.А., Урсова Г.Г. Современные тенденции организации воспитательного процесса с обучающимися медицинского ВУЗа // Тенденции развития науки и образования. 2019. № 49-10. С. 26–28 / Popova TA, Pshenichnikov IA, Ursova GG. Sovremennye tendentsii organizatsii vospitatel'nogo protsessa s obuchayushchimisya meditsinskogo VUza [Modern trends in the organization of the educational process with students of a medical university]. Trends in the development of science and education. 2019;49-10:26-8. Russian.

7. Попова Т.А., Пшеничников И.А., Урсова Г.Г. Особенности воспитательной работы со студентами медицинского ВУЗа // Актуальные научные исследования в современном мире. 2019. № 4-2 (48). С. 95–99 / Popova TA, Pshenichnikov IA, Ursova GG. Osobennosti vospitatel'noy raboty so studentami meditsinskogo VUza [Features of educational work with medical university students]. Actual scientific research in the modern world. 2019;4-2(48):95-99. Russian.

8. Смолина А.А., Кунин В.В., Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Корещкая И.В. Оценка организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей кариесом // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 172–177 / Smolina AA, Kunin VV, Vecherkina ZhV, Chirkova NV, Koretskaya IV. Otsenka organizatsionnykh meropriyatiy, napravlennykh na snizhenie zabolevayemosti detey kariesom [assessment of organizational measures to reduce morbidity of children with caries]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;2:172-7. Russian.

**Библиографическая ссылка:**

Вечеркина Ж.В., Морозов А.Н., Смолина А.А., Морозов Н.В., Калиниченко Т.П. Деонтологические аспекты в ортопедической стоматологической практике // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-58-63.

**Bibliographic reference:**

Vecherkina ZhV, Morozov AN, Smolina AA, Morozov NV, Kalinichenko TP. Deontologicheskie aspekty v ortopedicheskoy stomatologicheskoy praktike [Deontological aspects in orthopedic dental practice]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:58-63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-58-63. Russian.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЕ  
ПРИ ЭНДОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

С.В. МИКЛЯЕВ\*, А.В. СУЩЕНКО\*\*, О.М. ЛЕОНОВА\*, О.В. УЛИТИНА\*\*, Е.С. АФОНИНА\*

\*Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Медицинский институт,  
ул. Интернациональная, д. 33, г. Тамбов, 392000, Россия

\*\*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,  
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: miklaev@mail.ru

**Аннотация.** В данной статье мы рассматриваем взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием пациента и действием антиноцицептивного обеспечения и сравниваем действие местных анестетиков на уровень тревожности на разных этапах лечения. **Цель исследования** – изучить особенности медикаментозной подготовки пациентов при эндодонтическом лечении. **Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 50 человек в возрасте от 30 до 45 лет, которым было необходимо множественное эндодонтическое лечение. В качестве местных анестетиков были использованы: артикаин с содержанием адреналина 1:100000 и 1:200000, а для пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы – скандинибса 3%. Использовали тест К. Хека и Х. Херса, а также методику оценки ситуативной и личностной тревожности Спилберга. **Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что перед стоматологическими вмешательствами перед множественном эндодонтическом лечении 74% обследуемых имеет высокий уровень невротизации, а соответственно они более эмоционально возбудимы и раздражительны. После действия анестезии при тестировании К. Хека и Х. Херса, низкий уровень невротизации повысился и составлял 56%, в то время как высокий уровень – 44%. При оценке ситуативной и личностной тревожности высокий уровень также понижался и составил 12%. После проведенного лечения у большинства пациентов исчезли все болевые ощущения. Тестирование показало, что уровень высокой невротизации понизился и составлял всего лишь 22%. **Выводы.** Антиноцицептивная система напрямую связана с психоэмоциональным состоянием человека. Пациенты с острыми формами и множественными поражениями имеют более выраженный болевой синдром, а также повышенные значения уровня тревожности и уровня невротизации.

**Ключевые слова:** антиноцицептивная система, множественное эндодонтическое лечение, местное обезболивание, психоэмоциональное состояние.

MODERN IDEAS ABOUT THE ANTINOCICEPTIVE SYSTEM IN ENDODONTIC TREATMENT

S.V. MIKLYAEV\*, A.V. SUSHCHENKO\*\*, O.M. LEONOVA\*, O.V. ULITINA\*\*, E.S. AFONINA\*

\* Tambov State University named after G. R. Derzhavin, Medical Institute,  
33 Internatsionalnaya Str., Tambov, 392000, Russia

\*\* Voronezh State Medical University after N. N. Burdenko, 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia,  
e-mail: miklaev@mail.ru

**Abstract.** In this article, we consider the relationship between the patient's psychoemotional state and the effect of antinociceptive support and compare the effect of local anesthetics on the level of anxiety at different stages of treatment. **The research purpose** was to study the features of drug preparation of patients in endodontic treatment. **Materials and methods.** The study involved 50 people aged 30 to 45 years who needed multiple endodontic treatment. As local anesthetics, we used: articaine with an epinephrine content of 1:100,000 and 1:200,000, and for patients with cardiovascular disease-scandinibsa 3%. We used the K. Hake and H. Hers test, as well as Spielberg's methodology for assessing situational and personal anxiety. **The results and its discussion.** Studies have shown that before dental interventions before multiple endodontic treatment, 74% of the subjects have a high level of neuroticism, and accordingly they are more emotionally excitable and irritable. After anesthesia by the K. Hake and H. Hers test, the low level of neurotization increased and amounted to 56%, while the high level was 44%. When assessing situational and personal anxiety, the high level also decreased and amounted to 12%. After the treatment, most of the patients had no pain at all. Testing showed that the level of high neuroticism decreased and was only 22%. **Conclusions.** The antinociceptive system is directly related to the psychoemotional state of a person. Patients with acute forms and multiple lesions have a more pronounced pain syndrome, as well as increased values of the level of anxiety and the level of neuroticism.

**Keywords:** antinociceptive system, multiple endodontic treatment, local anesthesia, psychoemotional state.

**Введение** Боль является самым частым, а в некоторых случаях главным симптомом, который приводит пациента на стоматологический прием. Она может быть различного характера – от слабой до острой, от ее интенсивности зависит и сам диагноз [1,3]. При своевременном лечении боль может не проявляться или пациент будет жаловаться лишь на неприятные ощущения. Когда этого не происходит, то

возникают осложнения кариеса с формированием хронических очагов воспаления. Соответственно, боль будет иметь более выраженный характер. В данном случае требуется эндодонтическое лечение. В организме за контролем болевой чувствительности отвечает антиноцицептивная система. Ни одно стоматологическое вмешательство не обходится без затрагивания этой системы [4]. Боль может возникать как

в диагностике заболевания, так и в процессе лечения. Однако пациент не всегда может адекватно оценить интенсивность боли и связано это с психоэмоциональным состоянием. Личностная тревожность и страх перед стоматологическими манипуляциями может не только усиливать боль, но и снижать действие местной анестезии [2].

**Антиноцицептивная система** – это система нервных структур на различных уровнях центральной нервной системы, со своими нейрхимическими механизмами, которая приостанавливает действие ноцицептивной системы.

**Первый уровень** – находится в среднем, продолговатом и спинном мозге. Основными являются – околосреднее серое вещество, ядра шва и ретикулярной формации, желатинозная субстанция спинного мозга. При помощи возбуждения по нисходящим путям эти структуры останавливают восходящий болевой поток возбуждения. Медиаторами этой системы являются *опиоиды* и *серотонин*.

**Вторым уровнем** является гипоталамус. Он оказывает влияние на болевую систему путем:

- нисходящего торможения ноцицептивных нервных клеток спинного мозга;
- восходящего торможения на таламические ноцицептивные нервные клетки;
- запускает работу первого уровня обезболивающей системы;
- механизмами, которые обеспечивают эти эффекты, являются адренергические и опиоидные нейрхимические процессы.

**Третий уровень** – это вторая соматосенсорная зона коры большого мозга. Она приводит в действие первый и второй уровни обезболивающей системы [5].

Механизм работы антиноцицептивной системы заключается в следующем: антиноцицептивная система производит опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины, динорфины). Существуют определенные рецепторы к этим веществам, которые располагаются на нейронах ноцицептивной системы. Происходит соединение опиоидного пептида с рецептором, в результате чего, останавливается действие происходящее в нейронах ноцицептивной системы, и наступает аналгезия.

Существует несколько механизмов действия антиноцицептивной системы:

1. **Срочный механизм.** Работа происходит через структуры нисходящего тормозного влияния. Механизм начинает свое действие при помощи *серотонина* и *опиоидных* нейронов [7]. Данный механизм ограничивает возбуждение афферентного ноцицептивного потока на уровне нейронов задних рогов спинного мозга. Также происходит подавление болевой реакции, если в одно и то же время действует более сильный раздражитель, так называемая конкурентная аналгезия.

2. **Короткодействующий механизм.** Работа активируется гипоталамусом при кратковременном воздействии болевых факторов. Действие осуществляется при помощи нисходящего тормозного контроля, серотонина и опиоидергических нейронов. Механизм ограничивает возбуждение восходящего ноцицептивного потока не только на уровне спинного мозга, но и на супраспинальном уровне. Работа механизма может начаться при совместном действии факторов ноцицептивного и стрессогенного.

3. **Длительно действующий механизм.** Работа начинается при продолжительном воздействии болевых факторов. Гипоталамус является центром. Механизм ограничивает восхождение ноцицептивного потока на всех уровнях болевой системы и регулирует деятельность нисходящего тормозного контроля. Благодаря данному механизму происходит эмоциональная оценка и окраска боли.

4. **Тонический механизм.** Сохраняет постоянную работу антиноцицептивной системы. В орбитальном и фронтальном отделах коры большого мозга находятся центры [6,8]. Цель механизма – поддерживать тормозное влияние на работу болевой системы даже при отсутствии болевых факторов.

**Цель исследования** – изучить особенности медикаментозной подготовки пациентов при эндодонтическом лечении.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование проводилось на базе кафедры клинической стоматологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТГУ им. Г.Р. Державина и кафедры госпитальной стоматологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Из обследования исключили пациентов с: инфекционными заболеваниями, отягощенным аллергологическим анамнезом, беременностью, новообразованиями.

В исследовании участвовали 50 человек в возрасте от 30 до 45 лет, которым было необходимо множественное эндодонтическое лечение. У всех пациентов были тщательно собраны жалобы, анамнез жизни и заболевания, особое внимание было уделено сопутствующим заболеваниям. К каждому человеку был подобран индивидуальный подход, проведена беседа с учетом психоэмоционального состояния, используя этику и деонтологию. Затем детально проведен внешний осмотр, а после осмотр полости рта.

В качестве местных анестетиков были использованы: *артикаин* с содержанием адреналина 1:100000 и 1:200000, а для пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы – *скандинибса* 3%. Использовали тест К. Хека и Х. Херса, а также методику оценки ситуативной и личностной тревожности Спилберга.

**Результаты и их обсуждение.** Данные показатели исследовали до стоматологического вмешательства, в процессе лечения с использованием местного анестетика и после окончания манипуляций. Перед

началом лечения пациенты прошли тесты. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Данные тестирования перед началом лечения**

Тест К. Хека и Х. Херса		Оценка ситуативной и личностной тревожности по Спилбергу		
Низкая невротизация	Высокая невротизация	Низкий уровень тревожности	Умеренный уровень тревожности	Высокий уровень тревожности
13 чел.	37 чел.	8 чел.	30 чел.	12 чел.

Исследования показали, что перед стоматологическими вмешательствами перед множественным эндодонтическим лечением – 74% обследуемых имеет высокий уровень невротизации, соответственно, они были более эмоционально возбудимы и раздражительны. Это может быть связано как с болевыми ощущениями, так и с неустойчивым психоэмоциональным состоянием. Остальные 26% имели эмоциональную устойчивость. При оценке ситуативной и личностной тревожности большинство имело средний уровень тревожности, что свидетельствует о небольшой тревоге у пациентов, но 24% имели высокий уровень тревожности, что говорит о постоянном чувстве тревоги. Затем было проведено местное обезболивание. Была использована инфильтрационная и проводниковая анестезия. После действия анестетика пациенты снова прошли тестирование (табл. 2).

Таблица 2

**Данные после проведения анестезии**

Тест К. Хека и Х. Херса		Оценка ситуативной и личностной тревожности по Спилбергу		
Низкая невротизация	Высокая невротизация	Низкий уровень тревожности	Умеренный уровень тревожности	Высокий уровень тревожности
28 чел.	22 чел.	10 чел.	34 чел.	6 чел.

Таблица 3

**Данные после окончания лечения**

Тест К. Хека и Х. Херса		Оценка ситуативной и личностной тревожности по Спилбергу		
Низкая невротизация	Высокая невротизация	Низкий уровень тревожности	Умеренный уровень тревожности	Высокий уровень тревожности
39 чел.	11 чел.	11 чел.	37 чел.	2 чел.

После действия анестезии при тестировании К. Хека и Х. Херса, низкий уровень невротизации повысился и составлял 56%, в то время как высокий уровень – 44%. При оценке ситуативной и личностной

тревожности высокий уровень также понижался и составил 12%. Из этого можно сделать вывод, что уровень невротизации и тревожности напрямую связан с антиноцицептивным обеспечением. Далее тестирование проходило уже после окончания лечения (табл. 3).

После проведенного лечения у большинства пациентов исчезли все болевые ощущения. Тестирование показало, что уровень высокой невротизации понизился и составлял всего лишь 22%. А уровень тревожности у многих пациентов перешел с высокого на средний, а со среднего и вовсе на низкий, что показало – высокий уровень тревожности – у 4%, средний – у 74% и низкий – у 22%.

**Выводы.** Таким образом, из проведенного исследования можно сделать вывод о том, что антиноцицептивная система напрямую связана с психоэмоциональным состоянием человека. Пациенты с острыми формами и множественными поражениями имеют более выраженный болевой синдром, а также повышенные значения уровней тревожности и невротизации. Именно поэтому важно правильно подобрать анестетик, в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациентов и качественно произвести местное обезболивание. Представляется перспективным с помощью реализации моделей предупредительной и мультимодальной антиноцицептивной защиты, основанных на лекарственном синергизме местных анестетиков и нестероидных противовоспалительных соединений, адаптированных к формату амбулаторного стоматологического пособия.

**Литература / References**

1. Вавина Е.П., Чиркова Н.В., Корецкая И.В., Мистюкова И.В., Никогосян К.М. Современные тенденции успешного эндодонтического лечения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т. 15, № 1. С. 32–35 / Vavina EP, Chirkova NV, Koretskaya IV, Mistyukova IV, Nikogosyan KM. Sovremennye tendentsii uspehnogo endodonticheskogo lecheniya [Current Trends in Successful Endodontic Treatment]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2016;15(1):32-5. Russian.
2. Вавина Е.П., Корецкая И.В., Чиркова Н.В., Никогосян К.М., Морозов А.Н. Современный взгляд на основные аспекты успешного эндодонтического лечения // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2015. № 62. С. 3–8 / Vavina EP, Koretskaya IV, Chirkova NV, Nikogosyan KM, Morozov AN. Sovremennyy vzglyad na osnovnyye aspekty uspehnogo endodonti-cheskogo lecheniya [A modern view on the main aspects of successful endodontic treatment]. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'no-go Chernozem'ya. 2015;62:3-8. Russian.
3. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В., Чернобровкин А.Ю., Кулакова А.С. Современные представления о качестве эндодонтического лечения // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2019. Т. 1, № 3. С. 16–21 / Miklyayev SV, Leonova OM, Sushchenko AV, Chernobrovkin AYU, Kulakova AS. Sovremennyye predstavleniya o kachestve endodonticheskogo lecheniya [Modern ideas about the quality of endodontic treatment]. Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. 2019;1(3):16-21. Russian.
4. Микляев С.В., Леонова О.М. Оценка герметизирующей способности силеров для obturatsii kornevykh kanalov // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2019. Т. 1, № 1. С. 22–27 / Miklyayev SV, Leonova OM. Otsenka germetiziruyushchey sposobnosti silerov dlya obturatsii kornevykh kanalov [Evaluation of the seal-ing ability of sealers for root canal obturation]. Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. 2019;1(1):22-7. Russian.

5. Морозов А.Н., Никогосян С.М., Ветрова Э.В., Вечеркина Ж.В., Донов А.Н., Клемешов В.С. Патологические аспекты послеоперационного болевого синдрома при инвазивных вмешательствах в современной медицине // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2019. Т. 18, №3. С. 106–115 / Morozov AN, Nikogosyan SM, Vetrova EV, Vecherkina ZhV, Donov AN, Klemeshov VS. Patofiziologicheskie aspekty posleoperatsionno-go boleвого sindroma pri invazivnykh vmeshatel'stvakh v sovremennoy meditsine [Pathophysiological aspects of postoperative pain syndrome in invasive interventions in modern medicine]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2019;18(3):106-15. Russian.

6. Никогосян К.М., Морозов А.Н., Попов П.А. Преемтивная анальгезия при эндодонтических вмешательствах в случае острых форм кариозных поражений // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61, №5. С. 29 / Nikogosyan KM, Morozov AN, Popov PA. Preemptivnaya anal'geziya pri endodonticheskikh vmeshatel'stvakh v sluchae ostrykh form karioznykh porazheniy [Preemptive analgesia for endodontic interventions in case of acute forms of carious lesions]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2016;61(5):29. Russian.

7. Платонова П.Г., Чубаров Т.В., Ширяев О.Ю., Ткачева Е.В. Боль и депрессия как усугубляющие факторы при остеопорозе. В книге: XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно - практическая конференция с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы" Тезисы. Ответственный редактор Незнанов Н.Г., 2015. 659 с. / Platonova PG, Chubarov TV, Shiryayev OYu, Tkacheva EV. Bol' i depressiya kak usugublyayushchie faktory pri osteoporozе. V knige: XVI S'ezd psikhiatrov Rossii. Vserossiyskaya nauchno - prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem "Psikhiatriya na etapakh reform: problemy i perspektivy" Tezisy. Otvetstvennyy redaktor Neznanov N.G. [Pain and depression as aggravating factors in osteoporosis. In the book: XVI Congress of Russian Psychiatrists. All-Russian scientific - practical conference with international participation "Psychiatry at the stages of reforms: problems and prospects" Abstracts. Responsible editor Neznanov N.G.]; 2015. Russian.

8. Morozov A.N., Chirkova N.V., Vecherkina Zh.V., Leshcheva E.A. Dentaseptin for periodontal diseases prevention // The EPMA Journal. 2017. Vol. 8, №1. P. 52 / Morozov AN, Chirkova NV, Vecherkina ZhV, Leshcheva EA. Dentaseptin for periodontal diseases prevention. The EPMA Journal. 2017;8(1):52.

---

**Библиографическая ссылка:**

Микляев С.В., Сущенко А.В., Леонова О.М., Улитина О.В., Афонина Е.С. Современные представления об антиноцицептивной системе при эндодонтическом лечении // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 64–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-64-67.

---

**Bibliographic reference:**

Miklyayev SV, Sushchenko AV, Leonova OM, Ulitina OV, Afonina ES. Sovremennye predstavleniya ob antinotsitseptivnoy sisteme pri endodonticheskom lechenii [Modern ideas about the antinociceptive system in endodontic treatment]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:64-67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-64-67. Russian.

## Раздел II

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

## Section II

### MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 615.847.8

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-68-74

#### ВЛИЯНИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ, ФОРМИРУЕМОГО ЯЧЕЙКАМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УСТАНОВКИ ХРОНОМАГНИТОТЕРАПИИ «РЕЛАКСМАГ», НА ТЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

М.М. ЛАПКИН\*, А.В. ЩУЛЬКИН\*, П.А. КУЛАГИН\*, А.С. ЕСЕНИНА\*, С.Г. ГУРЖИН\*\*, В.И. ЖУЛЕВ\*\*, М.Б. КАПЛАН\*\*, А.В. ШУЛЯКОВ\*\*

\*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, Россия, 390026, e-mail: rzgtu@rzgtu.ru

\*\*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный радиотехнический университет им. В.Ф. Уткина», ул. Гагарина, д. 59/1, г. Рязань, Россия, 390005, e-mail: rgrtu@rsreu.ru

**Аннотация.** Цель исследования – экспериментальное изучение влияния магнитного поля установки «РелаксМаг», с заданными биотропными параметрами векторов направленности, конфигурации, интенсивности, частоты и распределения в пространстве, на течение асептического воспаления опорно-двигательного аппарата лабораторных крыс. **Материалы и методы исследования.** В статье представлена новая модель аппаратно-программного комплекса «РелаксМаг», разработанного на основе модульного принципа. Программное обеспечение комплекса позволяет в каждом модуле (ячейке) формировать свою конфигурацию магнитного поля и адресно воздействовать этим магнитным полем на патологический процесс. Для подтверждения физиотерапевтической эффективности комплекса «РелаксМаг» проведено исследование влияния магнитного поля, формируемого ячейками-модулями экспериментальной установки с различными векторами его направленности, на течение асептического воспаления нижних конечностей лабораторных крыс. Исследования проведены на 34 лабораторных крысах-самцах «Вистар». Моделирование асептического воспаления осуществлялось путем введения под апоневроз задней правой конечности крысам 0,1 мл 2,5% раствора формалина. В статье представлены результаты и сравнительные оценки степени выраженности противовоспалительного действия стандартного нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака и магнитного поля с заданными биотропными параметрами векторов его направленности, конфигурации, интенсивности, частоты и распределения в пространстве. В качестве маркеров выраженности воспалительной реакции использовали показатель объема конечности с моделируемым воспалительным процессом, выявляемый методом плетизмометрии, а также гематологические показатели (количество лейкоцитов крови экспериментальных животных и скорость оседания эритроцитов). **Результаты и их обсуждение.** В статье представлены факты, свидетельствующие о выраженном противовоспалительном влиянии магнитных полей, формируемых ячейками-модулями аппаратно-программной установки «РелаксМаг» не зависимо от направленности его векторов. Этот эффект был сопоставим с противовоспалительным влиянием на течение асептического воспаления нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака. При этом данное физиотерапевтическое воздействие не оказывает выраженных побочных эффектов, свойственных нестероидным противовоспалительным средствам. **Заключение.** Представленные в настоящей статье характеристики аппаратно-программной установки «РелаксМаг» позволяют не только гибко изменять биотропные параметры магнитотерапевтического воздействия каждой ячейки-модуля, но и адресовать это воздействие к определенным патологическим очагам, достигая при этом выраженного противовоспалительного эффекта. Положительные результаты убеждают в необходимости продолжения исследований по определению физиотерапевтических возможностей программно-аппаратного комплекса «РелаксМаг», в т.ч. в ходе его клинических испытаний для эффективного применения в физиотерапевтической практике современной реабилитологии.

**Ключевые слова:** магнитотерапевтическое воздействие, полеформирующая модульно-организованная аппаратно-программная экспериментальная установка, противовоспалительный эффект.

THE INFLUENCE OF THE MAGNETIC FIELD FORMED BY THE CELLS OF THE EXPERIMENTAL UNIT OF CHRONOMAGNETOTHERAPY "RELAXMAG" ON THE COURSE OF ASEPTIC INFLAMMATION OF THE LOWER LIMBS IN LABORATORY RATS

M.M. LAPKIN\*, A.V. SHCHULKIN\*, P.A. KULAGIN\*, A.S. ESENINA\*, S.G. GURZHIN\*\*, V.I. ZHULEV\*\*, M.B. KAPLAN\*\*, A.V. SHULYAKOV\*\*

\*Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russia, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

\*\*Ryazan State Radio Engineering University named after V.F. Utkin, 59/1 Gagarin Str, Ryazan, 390005, Russia, e-mail: rgtru@rsreu.ru

**Abstract.** *The research purpose* is an experimental study of the influence of the magnetic field of the "RelaxMag" installation with the given biotropic parameters of the vectors of direction, configuration, intensity, frequency and distribution in space, on the course of aseptic inflammation of the musculoskeletal system of laboratory rats. **Materials and methods.** The article presents a new model of the "RelaxMag" hardware and software complex, developed on the basis of a modular principle. The software of the complex allows each module (cell) to form its own configuration of the magnetic field and to target the effect of this magnetic field on the pathological process. To confirm the physiotherapeutic efficiency of the "RelaxMag" complex, a study was made of the influence of the magnetic field formed by the cells-modules of the experimental setup with various vectors of its direction on the course of aseptic inflammation of the lower extremities of laboratory rats. The studies were carried out on 34 laboratory rats-males Wistar. Aseptic inflammation was modeled by injecting rats with 0.1 ml of 2.5% formalin solution under the aponeurosis of the hind right extremity. The article presents the results and comparative assessments of the severity of the anti-inflammatory effect of the standard non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac and the magnetic field with the specified biotropic parameters of the vectors of its direction, configuration, intensity, frequency and spatial distribution. As markers of the severity of the inflammatory reaction, we used an indicator of the volume of a limb with a simulated inflammatory process, detected by pletismometry, as well as hematological indicators (the number of leukocytes in the blood of experimental animals and the erythrocyte sedimentation rate). **Results and its discussion.** The article presents facts testifying to the pronounced anti-inflammatory effect of magnetic fields formed by the cells-modules of the hardware-software installation "RelaxMag", regardless of the direction of its vectors. This effect was comparable to the anti-inflammatory effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac on the course of aseptic inflammation. At the same time, this physiotherapeutic effect does not have pronounced side effects typical of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Conclusions.** The characteristics of the "RelaxMag" hardware-software system presented in this article allow not only to flexibly change the biotropic parameters of the magnetotherapeutic effect of each cell-module, but also to address this effect to certain pathological foci, while achieving a pronounced anti-inflammatory effect. Positive results convince the need to continue research to determine the physiotherapeutic capabilities of the hardware-software complex "RelaxMag", incl. in the course of its clinical trials for effective use in physiotherapeutic practice of modern rehabilitation.

**Keywords:** magnetotherapy effect, field-forming modularly-organized hardware-software experimental setup, anti-inflammatory effect.

**Введение.** Успешное применение в клинической практике аппаратно-программного комплекса хрономагнитотерапии «Мультимаг» на протяжении двух десятилетий подтвердило высокую эффективность предложенной технологии *низкочастотной хрономагнитотерапии* (НХМТ) общего воздействия на организм пациента и позволило наработать значительное количество лечебных методик для различных видов заболеваний [16,20].

Проведенный анализ многочисленных публикаций в области воздействия электромагнитных полей на биологические объекты и конкретно в области магнитотерапии выявил ряд полезных свойств используемого физического фактора, которые были учтены при разработке новой матричной мультисистемы комплексной хрономагнитотерапии и магнитореабилитации «РелаксМаг» и которые могут способствовать повышению лечебного эффекта [1-3,7,10-12,15,21-24].

Методики формирования биотропных параметров магнитного воздействия в мультисистеме «РелаксМаг» базируются на научных подходах и принципах доказательной физиотерапии [17], а также клинических рекомендациях в вопросах общей маг-

нитотерапии [13], где отмечается, что «Общие низкоинтенсивные воздействия *магнитными полями* (МП) оказывают синхронизирующее влияние на работу многих функциональных систем организма, посредством чего достигается формирование без больших энергетических затрат эффективных защитных реакций и компенсаторно-приспособительных процессов».

Предложена новая технология задания и управления биотропными параметрами магнитного воздействия в системе координат *интенсивность-время-пространство-частота* (ИВПЧ), а также визуального представления воздействия в виде конфигурации МП в рабочем объеме, что позволит врачу создавать лечебную методику, дозируя количественно, с высокой точностью и разрешающей способностью все составляющие воздействия [14].

**Цель исследования** – экспериментальное изучение влияния магнитного поля установки «РелаксМаг», с заданными биотропными параметрами векторов направленности, конфигурации, интенсивности, частоты и распределения в пространстве, на течение асептического воспаления опорно-двигательного аппарата лабораторных крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследование влияния магнитного поля различных векторов его направленности на течение асептического воспаления проводились на 34 лабораторных крысах-самцах «Вистар» с помощью экспериментальной установки «РелаксМаг», адаптированной размерами полеформирующей системы (ложемента) и параметрами магнитного воздействия под тест-систему (рис. 1\*). Установка состояла из персонального компьютера (ПК), оснащенного управляющей программой по заданию биотропных параметров МП и формированию конфигурации МП в пространстве и во времени, интерфейсного модуля, блока питания (5 В) и двух пар независимых интеллектуальных ячеек – излучателей МП (рис. 2).

В перечень регулируемых биотропных параметров формируемого МП установки «РелаксМаг» входят:

- форма магнитной волны за период;
- амплитуда магнитной волны (магнитная индукция);
- частота повторения формы магнитной волны;
- интервал времени включения тока в индукторах-излучателях;
- время и частота включения тока в индукторах-излучателях;
- пространственное положение индукторов в каждой ячейке и в матрице ячеек;
- последовательность включения индукторов-излучателей;
- временные задержки относительно импульса синхронизации или относительно отдельных индукторов-излучателей и выбранных ячеек в методике воздействия;
- направление вектора МП относительно тела тест-системы и закон изменения вектора МП во времени;
- и ряд других параметров.

Конфигурация МП может формироваться не только для каждой отдельной ячейки, но и для каждого индуктора в ячейке – *информационного канала* (канала). Пространственное расположение индукторов в ячейке представлено на рис. 3. Четыре индуктора в плоскости образуют квазиквадрат, каждый из которых ориентирован ортогонально относительно соседнего.

Совокупность конфигураций магнитных полей каналов в одной ячейке называется методикой. Методика может изменяться по длительности от 1 до 255 мин (255 мин = 4 часа 15 мин) и состоит из набора тактов, которые последовательно выполняются, а затем циклически повторяются в течение определенного времени.

Количество тактов для всех каналов ячейки задавалось одинаково в диапазоне от 1 до 255. Длительность каждого такта устанавливалась также идентичной для всех каналов ячейки в диапазоне от 1 до 65535 мс.

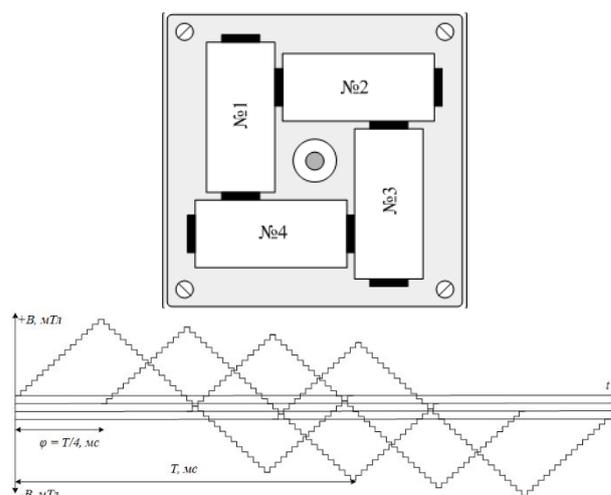


Рис. 3. Расположение индукторов в ячейке и формируемые формы магнитной индукции в каналах

Амплитуда магнитной индукции в каждом канале и на каждом такте задается с разрешением равным 128 уровням квантования для положительного и отрицательного направлений или равным 256 уровням размаха.

Абсолютное максимальное значение магнитной индукции в каждом из индукторов ячейки могло достигать 10 мТл.

Для экспериментов были разработаны два ложемента, позволяющие проводить испытания одновременно на двух крысах и методики воздействия с разными по конфигурации МП, которые различались базовым направлением вектора магнитной индукции воздействующего поля. В одной из методик направление вектора МП было ориентировано вдоль тела крысы (вектор 1), а в другой методике – перпендикулярно продольной оси тела крысы (вектор 2). Форма магнитной волны в виде треугольного сигнала  $B(t)$ , с предельными значениями амплитуды  $B = \pm 10$  мТл и периодом  $T = 1720$  мс, являлась одинаковой для обеих методик, причем период соответствовал длительности 10 кардиоциклов крысы.

В экспериментах использовались различные динамически изменяющиеся конфигурации МП относительно объекта воздействия и, в частности, в виде комбинации из четырех треугольных сигналов, сдвинутых друг относительно друга на четверть периода  $\tau = T/4$  (рис. 3).

Протокол исследования включал проведение следующих серий:

Первая серия – контроль патологии ( $n=8$ ). Животным моделировался формалиновый отек лапы с контролем состояния по гематологическим (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов) и физиологическим показателям (показатели ритмокардиограммы, объем патологической конечности, выявленный методом плетизмометрии).

\* Рис. 1 и 2 данной статьи представлен на обложке 4

Вторая серия – исследование влияния диклофенака (Диклофенак 50 мг, ООО «Хемофарм», Россия) – препарата сравнения на выраженность воспалительной реакции с контролем состояния по гематологическим (СОЭ, количество лейкоцитов) и физиологическим показателям (показатели ритмокардиограммы, объем патологической конечности, выявленный методом плетизмометрии) ( $n=10$ ).

Третья серия – изучение влияния магнитного поля (вектор 1) на выраженность воспалительной реакции с контролем состояния по гематологическим (СОЭ, количество лейкоцитов) и физиологическим показателям (показатели ритмокардиограммы, объем патологической конечности, выявленный методом плетизмометрии) ( $n=8$ ).

Четвертая серия – изучение влияния магнитного поля (вектор 2) на выраженность воспалительной реакции с контролем состояния по гематологическим (СОЭ, количество лейкоцитов) и физиологическим показателям (показатели ритмокардиограммы, объем патологической конечности, выявленный методом плетизмометрии) ( $n = 8$ ).

Протокол исследования утвержден на заседании биоэтической комиссии Рязанского государственного медицинского университета под номером 26 от 24.02.2020 г.

Для моделирования воспалительной реакции 0,1 мл 2,5% раствора формалина вводилось под апоневроз правой задней конечности крысы [19].

Выраженность воспалительной реакции оценена по объему конечности, СОЭ и количеству лейкоцитов в периферической крови. Уровень лейкоцитов в периферической крови оценивался до начала эксперимента у интактных животных, через 4 ч после введения формалина, а также на 1, 3 и 7 сутки исследования с помощью автоматического счетчика клеток *Countess II* (США), а объем патологической конечности оценивался на цифровом плетизмометре *Stoelting Co* (США). Скорость оседания эритроцитов оценивали, используя общепринятый метод [8].

Для контроля общего состояния экспериментальных животных в ходе исследований регистрировали ритмокардиограмму при помощи программно-аппаратного комплекса «Варикард 2.51» [18], программное обеспечение которого было адаптировано для работы с лабораторными крысами.

Все манипуляции на крысах (регистрация ритмокардиограммы, забор крови, измерение величины отека, воздействие магнитным полем) выполнялись под золотиловым наркозом (золетил 20–40 мг/кг массы, ксилазин 5–10 мг/кг массы) [9].

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ8111521319AR25ACD-W) и *Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001)*.

Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического и его стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) – при нормальном распределении или в виде медианы ( $Me$ ), верхнего

( $UQ$ ) и нижнего квартилей ( $LQ$ ) – при распределении, отличном от нормального. Критическим уровнем значимости считали  $P < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Введение 0,1 мл 2,5% раствора формалина под апоневроз правой задней конечности крысы приводило к увеличению объема лапы животных, начиная с 1 ч на 21,1% ( $p=0,005$ ) по сравнению с показателями исходного фона. Через 4 ч после моделирования патологии объем нижней конечности достигал своего максимума, превышая значения исходного фона 47,8% ( $p=0,0001$ ), и нормализовался к 5 суткам (120 ч) наблюдения (табл. 1).

Введение диклофенака при моделировании формалинового отека лапы приводило к следующим результатам. По сравнению с показателями исходного фона объем лапы увеличивался с 4 часа наблюдения и сохранялся на высоком уровне до 1 суток, превышая исходный фон. Восстанавливался исследуемый показатель к 3 суткам (72 ч), что существенно отличалось от изменения этого показателя в контрольной группе (таблица 1). Однако следует отметить, что наряду с выраженным противовоспалительным эффектом, по критерию объема отека, в этой серии у животных отмечался и ряд осложнений, характерных при введении препаратов этого ряда – нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. На разных этапах исследования в этой серии погибло 5 экспериментальных животных. При патоморфологическом исследовании было выявлено язвенные повреждения и перфорации стенки желудка с признаками внутреннего кровотечения, которое и привело к гибели животных.

Как следует из представленных из табл. 1 данных воздействие магнитным полем, независимо от его направленности, также ускоряло уменьшение отека патологической конечности (восстановление объема конечности к 3–4 суткам), что указывало на достаточно хороший по данному критерию, хотя и более плавно реализующийся противовоспалительный эффект. При этом ни одно животное не было выведено из эксперимента по причине возникновения каких-либо осложнений.

Скорость оседания эритроцитов, как неспецифический маркер воспалительного процесса, наиболее выразительно изменялась к окончанию первых суток после введения формалина под апоневроз нижней конечности экспериментальных животных (табл. 2). Восстановление этого показателя в контрольной группе происходило на 7 сутки. Введение диклофенака существенно не ускоряло этот процесс, и тенденция к восстановлению показателя проявляла себя лишь на 7 сутки. Воздействие магнитным полем разной направленности более отчетливо демонстрировало влияние на этот показатель и подчеркивало достаточно выраженное противовоспалительное влияние (табл. 2).

**Динамика выраженности отека правой нижней лапы экспериментальных животных в различных сериях исследования (мл),  $M \pm SD$**

Серия	Исходный фон	4 часа	1 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	7 сутки
Контроль	1,20±0,25	1,78±0,24*	1,56±0,14*	1,36±0,18*	1,29±0,21*	1,21±0,25	1,20±0,25
Диклофенак	1,22±0,13	1,42±0,11*#	1,28±0,14*#	1,22±0,13#	1,19±0,13	1,19±0,13	1,19±0,14
МП Вектор 1	1,28±0,12	1,60±0,09*	1,39±0,05*#	1,31±0,08	1,29±0,099	1,28±0,12	1,28±0,12
МП Вектор 2	1,25±0,08	1,60±0,10*	1,37±0,08*#	1,28±0,05	1,27±0,06	1,25±0,08	1,25±0,08

Примечание: \* –  $Pd < 0,05$  по сравнению с исходным фоном;  
# –  $Pd < 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 2

**Динамика изменений скорости оседания эритроцитов крови (СОЭ) экспериментальных животных в различных сериях исследования (мм/ч),  $Me (LQ, UQ)$**

Серия	Исходный фон	4 часа	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Контроль	1,0 (1,0; 1,125)	2,0 (1,25; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*	1,5 (1,0; 2,0)
Диклофенак	1,0 (1,0; 1,875)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,5; 3,0)*	2,0 (1,5; 3,0)*	2,0 (1,5; 2,0)
МП Вектор 1	1,0 (1,0; 1,125)	1,0 (1,0; 1,125)	1,0 (1,0; 1,25)	1,5 (1,375; 2,0)*	1,0 (0,5; 1,0)
МП Вектор 2	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,25)	1,0 (1,0; 1,25)	2,0 (1,5; 2,0)*	0,75 (0,5; 1,0)

Примечание: \* –  $Pd < 0,05$  по сравнению с исходным фоном;  
# –  $Pd < 0,05$  по сравнению с контролем

Наиболее значимо влияние магнитного поля на течение асептического воспалительного процесса продемонстрировала динамика изменений количество лейкоцитов крови экспериментальных животных (табл. 3). Если в контрольной группе у животных лейкоцитоз сохранялся еще и на 7 сутки наблюдений, то в группах животных, получавших диклофенак и воздействие магнитными полями различной направленности к этому времени этот показатель, практически вернулся к исходному уровню (табл. 3). Это свидетельствовало о том, что применяемые магнитотерапевтические воздействия оказывали практически такой же противовоспалительный эффект, как и классический нестероидный противовоспалительный препарат.

На всех этапах исследования показатели ритмокардиографии хорошо коррелировали с маркерами, отражающими течение воспалительного процесса, и позволяли контролировать общее состояние экспериментальных животных.

Полученные в результате проведенных исследований данные демонстрируют факты противовоспалительного действия низкоинтенсивного, низкочастотного, определенного по форме и распределенного в пространстве магнитного поля по различным изученным показателям (локальным и органным). Причем многие показатели (объем отека, гематологические параметры, а также показатели математического анализа ритма сердца), по существу, на разных уровнях отражают противовос-

палительный эффект магнитного поля. Механизмы такого эффекта до конца не изучены, однако установлено, что магнитотерапевтическое воздействие связано с изменением состояния ЦНС, реологических свойств крови, изменением центральной и периферической гемодинамики, а также гормонального фона [7,10,13,21,22]. Учитывая тот

факт, что полученные нами факты не выявили каких-либо осложнений в ходе магнитотерапевтического воздействия у экспериментальных животных, а также многочисленные литературные данные, свидетельствующие об этом же, следует рассматривать магнитотерапию как важный дополнительный метод для решения практических задач реабилитологии. Разработанный сотрудниками Рязанского государственного радиотехнического университета совместно с сотрудниками Касимовского приборного завода аппаратно-программный комплекс «РелаксМаг» имеет модульную организацию и понятный пользовательский интерфейс, позволяющий точно, адресно и дозировано формировать необходимое магнитотерапевтическое воздействие. Результаты проведенных исследований дают основание утверждать, что комплекс «РелаксМаг», после дополнительных испытаний, может быть успешно использован в современной практической медицине.

Таблица 3

**Динамика изменений количества лейкоцитов крови экспериментальных животных в различных исследованиях ( $\times 10^9/\text{л}$ ),  $M \pm SD$**

Серия	Исходный фон	4 часа	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Контроль	12,2±3,3	29,1±11,2*	27,8±12,5*	21,9±2,8*	18,3±3,9*
Диклофенак	17,0±5,3	31,9±11,5*	34,9±11,2*	27,0±7,8	20,7±9,1
МП Вектор 1	13,3±1,9	15,0±4,1	17,5±1,1*	21,9±6,8*	10,9±4,3
МП Вектор 2	13,7±2,8	14,4±4,9	18,9±3,1*	16,9±1,5*	14,9±2,3

Примечание: \* –  $Pd < 0,05$  по сравнению с исходным фоном;  
# –  $Pd < 0,05$  по сравнению с контролем

**Заключение.** Представленные в настоящей статье характеристики аппаратно-программного комплекса «РелаксМаг» позволяют не только точно и дозировано изменять биотропные параметры магнитотерапевтического воздействия каждой независимой по управлению ячейки-модуля, но и адресовать это воздействие к определенным патологическим очагам. Полученные результаты указывают на то, что магнитные поля, формируемые ячейками комплекса «РелаксМаг», могут оказывать выраженное действие на течение асептического воспаления у экспериментальных животных. По ряду показателей, характеризующих течение воспалительного процесса (величина

отека, СОЭ, выраженность лейкоцитоза), магнитные поля различной направленности оказывают достаточно выраженное противовоспалительное действие, практически не уступая классическому нестероидному противовоспалительному препарату – диклофенаку. При этом данное физиотерапевтическое воздействие не оказывает выраженных побочных эффектов, свойственных нестероидным противовоспалительным средствам. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния магнитных полей с различным набором и количественными значениями биотропных параметров на течение патологических состояний и реабилитационных процессов.

#### Литература / References

1. Белик Д.В. Магнитноэлектрическая медицина. Научное издание. Новосибирск: ООО агентство «Сибпринт», 2013. 252 с. / Belik DV. Magnitnoelektricheskaya meditsina. Nauchnoe izdanie [Magnetic-electric medicine. Scientific publication]. Novosibirsk: OOO agentstvo «Sibprint»; 2013. Russian.
2. Бинги В.Н. Магнитобиология: эксперименты и модели. М.: «МИЛТА», 2002. 592 с. / Bingi VN. Magnitobiologiya: eksperimenty i modeli [Magnetobiology: experiments and models]. Moscow: «MILTA»; 2002. Russian.
3. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: Изд-во ООО «Триада», 2007. 112 с. (Серия «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 2) / Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lutsenko YuA, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Eksperimental'naya magnetobiologiya: vozdeystvie poley slozhnoy struktury: Monografiya. Pod redaktsiyey TI Subbotinoy i AA Yashina [Experimental magnetobiology: the impact of field for complex structures: Monograph. Edited by T. Subbotina and Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: Izd-vo OOO «Triada»; 2007. Russian.
4. Гуржин С.Г., Жулев В.И., Каплан М.Б., Кряков В.Г., Лапкин М.М., Никитин С.В., Прошин Е.М., Шуляков А.В. Матричная система магнитотерапии и магнитореабилитации «РелаксМаг» // Биомедицинская радиоэлектроника. 2019. Т. 22, № 4. С. 6–15. DOI: 10.18127/j15604136-201904-02 / Gurzhin SG, Zhulev VI, Kaplan MB, Kryakov VG, Lapkin MM, Nikitin SV, Proshin EM, Shulyakov AV. Matrichnaya sistema magnetoterapii i magnetoreabilitatsii «RelaksMag» [Matrix system of magnetotherapy and magnetorehabilitation «RelaxMag»]. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2019;22(4):6-15. DOI: 10.18127/j15604136-201904-02. Russian.
5. Гуржин С.Г., Жулев В.И., Каплан М.Б., Кряков В.Г., Прошин Е.М., Шуляков А.В. Адаптация стандартных методик комплекса магнитотерапии «Мультимаг» для новой модели системы магнитотерапии «РелаксМаг» // Биомедицинская радиоэлектроника. 2020. Т. 23, № 3. С. 6–14. DOI: 10.18127/j15604136-202003-02 / Gurzhin SG, Zhulev VI, Kaplan MB, Kryakov VG, Proshin EM, Shulyakov AV. Adaptatsiya stan-dartnykh metodik kompleksa magnetoterapii «Mul'timag» dlya novoy modeli sistemy mag-nitoterapii «RelaksMag» [Adaptation of standard methods of the Multimag magnetotherapy complex for the new model of the Relax-Mag magnetotherapy system]. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2020;23(3):6-14. DOI: 10.18127/j15604136-202003-02. Russian.
6. Гуржин С.Г., Жулев В.И., Каплан М.Б., Шуляков А.В., Лапкин М.М., Шулькин А.В., Якушева Е.Н. Доклинические испытания мультисистемы магнитотерапии «РелаксМаг» и изучение влияния магнитного поля на течение асептического воспаления у лабораторных крыс // Биомедицинская радиоэлектроника. 2020. Т. 23, № 3. С. 15–25. DOI: 10.18127/j15604136-202003-03 / Gurzhin SG, Zhulev VI, Kaplan MB, Shulyakov AV, Lapkin MM, Shchul'kin AV, Yakusheva EN. Doklinicheskie ispytaniya mul'tisistemy magnetoterapii «RelaksMag» i izuchenie vli-yaniya magnitnogo polya na techenie asepticheskogo vospaleniya u laboratornykh kryis [Preclinical tests of the «Relaxmag» multisystem of magnetic therapy and the study of the influence of the magnetic field on the course of aseptic inflammation in

- laboratory rats]. Biomeditsin-skaya radioelektronika. 2020;23(3):15-25. DOI: 10.18127/j15604136-202003-03. Russian.
7. Деген И.Л. Магнитотерапия. М.: Практическая медицина, 2010. 271 с. / Degen IL. Magnitoterapiya [Magnetic therapy Magnetic therapy]. Moscow: Prakticheskaya me-ditsina; 2010. Russian.
8. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т.1. 928 с. / Dolgov VV, Men'shikov VV. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Natsional'noe ruko-vodstvo [Clinical laboratory diagnostics. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Medial 2012. Vol. 1. Russian.
9. Ивашев М.Н., Арлыт А.В., Савенко И.А. Особенности кардиогемодинамики при применении золегила у лабораторных животных // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. Т. 123, № 4. С. 168–171 / Ivashov MN, Arl't AV, Savenko IA. Osobennosti kardiogemodinamiki pri primenenii zoletila u laboratornykh zhivotnykh [Features of cardiohemodynamics when using zoletil in laboratory animals]. Nauchnye vedomosti Belgo-rodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012;123(4):168-71. Russian.
10. Илларионов В.Е. Магнитотерапия. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009. 136 с. / Illarionov VE. Magnitoterapiya [Magnetotherapy]. Moscow: Knizhnyy dom «LIBROKOM»; 2009. Russian.
11. Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей. Новосибирск: Наука, 1985. 181 с. / Kaznacheev VP, Mikhaylova LP. Bioinformatsionnaya funktsiya estestvennykh elektromagnitnykh poley [Bioinformation function of natural electromagnetic fields]. Novosibirsk: Nauka; 1985. Russian.
12. Комплексная хрономангнитотерапия: методы и средства биоадаптации воздействия. Монография / под ред. С.Г. Гуржина и Е.М. Прошина. Научная серия «Системы комплексной хрономангнитотерапии», редактор серии В.И. Жулев. М.: Радиотехника, 2015. 212 с. / Kompleksnaya khronomagnitoterapiya: metody i sredstva bioadaptatsii vozdeystviya. Monografiya. Pod redaktsiyey SG Gurzhina i EM Proshina. Nauchnaya seriya «Sistemy kom-pleksnoy khronomagnitoterapii», redaktor serii VI Zhulev [Complex chronomagnetotherapy: methods and means of exposure bioadaptation. Monograph. Edited by SG Gurzhin and EM Proshin. Scientific series "Systems of complex chronomag-netotherapy", editor of the VI series Zhulev]. Moscow: Radiotekhnika; 2015. Russian.
13. Магнитотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. Минздрав РФ. М., 2015. 47 с. / Magnitoterapiya v lechbeno-reabilitatsionnykh i profilakticheskikh pro-grammakh: klinicheskie rekomendatsii. Min-zdrav RF [Magnetic therapy in treatment, rehabili-tation and prophylactic programs: clinical guide-lines. Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow; 2015. Russian.
14. Патент № 2496532 С1 (РФ), МПК А61N2/04. Способ формирования магнитотерапевтического воздействия и устройство для его осуществления / Григорьев Е.М., Гуржин С.Г., Жулев В.И. [и др.] Опубл. 27.10.2013, Бюл. №30. 13 с. / Grigor'ev EM, Gurzhin SG, Zhulev VI, et al.; inventors. Sposob formirovaniya magnetoterapevticheskogo vozdeystviya i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya [A method of forming a magnetotherapy effect and a device for its implementation] Russian. Federation patnt RU № 2496532; 2013. Russian.
15. Плеханов Г.Ф. Основные закономерности низкочастотной электромагнитобиологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. 188 с. / Plekhanov GF. Osnovnye zakonomernosti nizkochastotnoy elektromagnitobiologii [Basic laws of low-frequency electromagnetic biology]. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 1990. Russian.
16. Пономаренко Г.Н. Сложномодулированная низкочастотная магнитотерапия с применением аппаратно-программного комплекса «Мультимаг»: методические рекомендации. СПб., 2014. 28 с. / Ponomarenko GN. Slozhnomodulirovannaya nizkochastotnaya magnitoterapiya s primene-niem apparatno-programmnogo kompleksa «Mul'timag»: metodicheskie rekomendatsii [Complex modulated low-frequency magnetotherapy with the use of the hardware-software complex "Multimag": methodological recommendations]. Spb.; 2014. Russian.
17. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. Изд. 3-е перераб. и доп. СПб.: «ИИЦ ВМА», 2006. 336 с. / Ponomarenko GN. Fizicheskie metody lecheniya: Spravochnik. Izdanie 3-e pererabotannoe i dopolnennoe [Physical therapies: A Hand-book. 3rd edition revised and enlarged]. SPb.: «IITs VMA»; 2006. Russian.
18. Радченко Е.Н., Низов А.А., Лапкин М.М., Юдин В.А., Зорин Р.А., Аксентьев С.Б., Мазо В.К. Вариабельность ритма сердца

больных инфарктом миокарда с зубцом Q при стандартной терапии и нутритивной поддержкой органическим селеном // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №2. С. 171–182 / Radchenko EN, Nizov AA, Lapkin MM, Yudin VA, Zorin RA, Aksent'ev SB, Mazo VK. Variabel'nost' ritma serdtsa bol'nykh infarktomyokarda s zubtsom Q pri standartnoy terapii i nutritivnoy podderzhkoy organicheskim selenom [Heart rate variability in patients with Q wave myocardial infarction with standard therapy and nutritional support with organic selenium]. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2020;28(2):171-82. Russian.

19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. / Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Pod red. A.N. Mironova [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal prod-ucts. Part one. Ed. A.N. Mironov]. Moscow: Grif i K; 2012. Russian.

20. Ступаков Г.П., Симоненко В.Б., Щербинина Н.В., Пономаренко Г.Н. Лечебно-профилактическое применение хрономаннитотерапевтического комплекса «Мультимаг»: медицинская технология. М., 2012. 18 с. / Stupakov GP, Simonenko VB, Shcherbinina NV, Ponomarenko GN. Lechebno-profilakticheskoe primeneniye khronomagnitoterapevticheskogo kompleksa «Multimag»: meditsinskaya tekhnologiya [Therapeutic and prophylactic use of the chronomagnetotherapy complex "Multimag": medical technology]. Moscow; 2012. Russian.

21. Улащик В.С. Магнитотерапия: теоретические основы и практическое применение. Под общ. ред. В.С. Улащика. Минск: Беларуская навука, 2015. 379 с. / Ulashchik VS. Magnitoterapiya: teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primeneniye. Pod obshch. red. V.S. Ulashchika [Magnetotherapy: theoretical foundations and practical application. Under total. ed. V.S. Ulashchik]. Minsk: Belaruskaya navuka; 2015. Russian.

22. Улащик В.С. Электромагнитотерапия: новые данные и технологии. Минск: Издательский дом «Белорусская наука», 2018. 326 с. / Ulashchik VS. Elektromagnitoterapiya: novye dannye i tekhnologii [Electromagnetic therapy: new data and technologies]. Minsk: Izdatel'skiy dom «Belorusskaya nauka»; 2018. Russian.

23. Ухов Ю.И., Крапивникова О.В., Косицын Н.С. Исследование реакции регуляторных систем на магнитный стимул с изменяющимися параметрами у здоровых лиц 18-19 лет // Наука молодых. 2013. №1. С.14–21 / Ukhov YuI, Krapivnikova OV, Kositsyn NS. Issledovanie reaktsii regulatorynykh sistem na magnitnyy stimuly s izmenyayushchimisya parametrami u zdorovykh lits 18-19 let [Investigation of the reaction of regulatory systems to a magnetic stimulus with changing parameters in healthy individuals 18-19 years old]. Nauka molodykh. 2013;1:14-21. Russian.

24. Холодов Ю.А. Реакции биологических систем на магнитные поля. М.: Наука, 1978. 218 с. / Kholodov YuA. Reaktsii biologicheskikh sistem na magnitnye polya [Reactions of biological systems to magnetic fields]. Moscow: Nauka; 1978. Russian.

#### Библиографическая ссылка:

Лапкин М.М., Шулькин А.В., Кулагин П.А., Есенина А.С., Гуржин С.Г., Жулев В.И., Каплан М.Б., Шуляков А.В. Влияния магнитного поля, формируемого ячейками экспериментальной установки хрономаннитотерапии «РелаксМаг», на течение асептического воспаления нижних конечностей у лабораторных крыс // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 68–74. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-68-74.

#### Bibliographic reference:

Lapkin MM, Shchulkin AV, Kulagin PA, Esenina AS, Gurzhin SG, Zhulev VI, Kaplan MB, Shulyakov AV. Vliyaniya magnitnogo polya, formiruemogo yacheykami eksperimental'noy ustanovki khronomagnitoterapii «RelaksMag», na techeniye asepticheskogo vospaleniya nizhnikh konechnostey u laboratornykh kryis [The influence of the magnetic field formed by the cells of the experimental unit of chronomagnetotherapy "RelaxMag" on the course of aseptic inflammation of the lower limbs in laboratory rats]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:68-74. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-68-74. Russian.

УДК: 611.08:615.21:599.3/8

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-75-78

**ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЖИВОТНЫХ**

В.В. ЯСНЕЦОВ<sup>\*,\*\*</sup>, Д.Е. КАУРОВА<sup>\*\*\*,\*\*\*\*</sup>, С.Я. СКАЧИЛОВА<sup>\*</sup>, Е.Ю. БЕРСЕНЕВ<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», ул. Кирова, д. 23, г. Старая Купавна, Ногинский район, Московская область, 142450, Россия, e-mail: vicyas@yandex.ru

<sup>\*\*</sup> ФГБУН Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Хорошевское шоссе, д. 76 А, г. Москва, 123007, Россия

<sup>\*\*\*</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

<sup>\*\*\*\*</sup> ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», ул. Зеленая, д. 22, г. Орехово-Зуево, Московская область, 142611, Россия

**Аннотация.** Цель исследования – изучение действия нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 на модели ишемического инсульта у крыс. **Материалы и методы исследования.** Ишемию головного мозга (модель ишемического инсульта) у крыс воспроизводили путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий. В контрольной группе животные получали 0,9% раствор натрия хлорида внутривенно, а в подопытных группах – ЛХТ 6-19 и препарат сравнения мексидол в течение 7 суток. Животных после операции наблюдали в течение 2 недель с учетом их выживаемости. Неврологический дефицит определяли в баллах по шкале McGraw et al. **Результаты и их обсуждение.** ЛХТ 6-19 оказывало выраженное нейропротекторное действие: в дозе 25 мг/кг/сутки уменьшая летальность животных с 43% до 13% и выраженность неврологического дефицита в разные сроки наблюдения в 1,7-1,9 раза, а в дозе 50 мг/кг/сутки – летальность животных до 0% и выраженность неврологического дефицита в 1,9-2,1 раза. Мексидол (50 мг/кг/сутки) снижал летальность крыс до 17% и неврологический дефицит в 1,5-1,7 раза. **Выводы.** На модели ишемического инсульта у крыс, вызванного одномоментной перевязкой обеих общих сонных артерий, новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 обладает выраженными нейропротекторными свойствами. Соединение в дозе 50 мг/кг/сутки превосходит препарат сравнения мексидол в аналогичной дозе по влиянию на летальность животных, а в дозах 25 и 50 мг/кг/сутки – в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита.

**Ключевые слова:** новое производное никотиновой кислоты, мексидол, ишемический инсульт, нейропротекторное действие, крысы.

**THE EFFECT OF A NEW NICOTINIC ACID DERIVATIVE ON BRAIN ISCHEMIA IN ANIMALS**

V.V. YASNETSOV<sup>\*,\*\*</sup>, D.E. KAUROVA<sup>\*\*\*,\*\*\*\*</sup>, S.Ya. SKACHILOVA<sup>\*</sup>, E.Yu. BERSENEV<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> All-Union Center for Safety of Biologically Active Substances, Kirov Str., 23, Staraya Kupavna, Noginsk district, Moscow Region, 142450, Russia, e-mail: vicyas@yandex.ru

<sup>\*\*</sup> State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Science, Khoroshevskoe Shosse, 76A, Moscow, 123007, Russia

<sup>\*\*\*</sup> Belgorod State University, Pobedy Str., 85, Belgorod, 308015, Russia

<sup>\*\*\*\*</sup> State University of Humanities and Technology, Zelenaya Str., 22, Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142611, Russia

**Abstract.** The research purpose was to study the effect of a new nicotinic acid derivative LHT 6-19 on a model of ischemic stroke in rats. **Materials and methods.** Brain ischemia (a model of ischemic stroke) in rats was reproduced by simultaneous ligation of both common carotid arteries. In the control group animals received 0.9% sodium chloride solution intraperitoneally and in the experimental groups – LHT 6-19 and the drug comparison mexidol for 7 days. Animals after surgery were observed for 2 weeks, taking into account their survival rate. Neurological deficit was assessed in points on a scale McGraw et al. **Results and discussion.** LHT 6-19 had a marked neuroprotective effect: at a dose of 25 mg/kg per day reducing the mortality of animals from 43% to 13% and the severity of neurological deficit in different periods of observation by 1.7–1.9 times; at a dose of 50 mg/kg per day – the mortality of animals to 0% and the severity of neurological deficit by 1.9-2.1 times. Mexidol (50 mg/kg per day) reduced rat mortality up to 17% and neurological deficit by 1.5-1.7 times. **Conclusions.** On the model of ischemic stroke in rats caused by simultaneous ligation of both common carotid arteries the new nicotinic acid derivative LHT 6-19 has marked neuroprotective properties. The compound at a dose of 50 mg/kg per day is superior to the drug comparison mexidol at a similar dose in terms of its effect on animal mortality and at doses of 25 and 50 mg/kg per day – in reducing the severity of neurological deficit.

**Keywords:** new nicotinic acid derivative, Mexidol, ischemic stroke, neuroprotective effect, rats.

**Актуальность.** В настоящее время острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ишемической природы продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой из-за широкой распространенности и высокой смертности, а потеря функциональной активности после инсульта несмотря на

совершенствование фармакотерапии занимает ведущие позиции среди основных причин инвалидизации у взрослого населения [3,5,9,12]. Кроме того, ОНМК также развивается при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2].

В последние десятилетия предпринимаются многочисленные попытки создания новых веществ, эффективно защищающих головной мозг при сосудистых нарушениях различного генеза, на основе уже известных лекарственных средств. В связи с этим наше внимание привлекли оригинальные производные никотиновой кислоты.

Никотиновую кислоту долгие годы широко применяют в качестве лекарственного средства, обладающего широким спектром ценных фармакологических свойств, в том числе гиполипидемических, нейропротекторных и сосудорасширяющих [13]. Однако сейчас ее не используют для фармакотерапии ишемического инсульта по причине недостаточной эффективности и наличия выраженных побочных эффектов.

Ранее нами было установлено, что из испытанных 5 новых производных никотиновой кислоты на 4 моделях острой гипоксии у мышей наиболее эффективным соединением оказалось ЛХТ 6-19. Оно оказывало действие в зависимости от дозы, превосходя по выраженности эффекта известный лекарственный препарат мексидол [10].

**Цель исследования** – изучение действия нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 на модели ишемического инсульта у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 130 белых нелинейных крысах-самцах массой 220-260 г. Содержание животных и проведение экспериментов соответствовало международным и отечественным этическим нормам [8]. Ишемию головного мозга (модель ишемического инсульта) у крыс воспроизводили путем одномоментной перевязки (под общей анестезией диэтиловым эфиром) обеих общих сонных артерий с учетом рекомендаций Р.С. Мирзояна и соавт. [7]. У ложноперированных животных ( $n=10$ ) операция была ограничена этапом доступа к общим сонным артериям. В качестве препарата сравнения был выбран мексидол, являющийся производным 3-гидроксипиридина и, как и исследуемое вещество, содержащий в своей структуре пиридиновый гетероцикл, также широко используемый в неврологии при лечении ишемического инсульта [1,6]. В контрольной группе крысы получали только 0,9% раствор натрия хлорида *внутрибрюшинно* (в/б). В подопытных группах животным вводили в/б ЛХТ 6-19 и мексидол 1 раз в сутки в течение 7 суток; в первые сутки – через 1 час после операции. Животных после операции наблюдали в течение 2 недель с учетом их выживаемости. *Неврологический дефицит* (НД) у крыс определяли (слепым методом) по шкале McGraw *et al.* [11] (в баллах) каждый час в течение 24 часов, а затем 1 раз в сутки. Тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов. У ложноперированных животных НД отсутствовал.

В работе использовали новое производное никотиновой кислоты под шифром ЛХТ 6-19 (АО «ВНЦ БАВ», Россия), а также мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат, в виде действующего вещества; ЗАО «Фармасофт», Россия).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы *Bio-Stat 2009 Professional*. Когда для выборок вычисляли *среднее арифметическое* ( $M$ ) и *среднюю квадратическую ошибку* ( $m$ ), тогда данные представляли в виде  $M \pm m$ . Для оценки значимости различий двух выборок применяли параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (точный метод Фишера) критерии (различия считали значимыми при  $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Было установлено, что у крыс контрольной группы НД был наиболее выражен ( $9,0 \pm 0,1$  балла) через 2 и 3 суток после двусторонней перевязки общих сонных артерий (рис. \*). При этом в контроле погибло 43% (13 крыс из 30) животных.

Новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 в дозе 25 мг/кг/сутки в течение 7 суток оказывало нейропротекторное действие, значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшая летальность животных до 13% (погибли 4 крысы из 30). Также данное соединение в указанной дозе достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшало и выраженность НД в разные сроки наблюдения в 1,7-1,9 раза (рис.).

ЛХТ 6-19 в более высокой дозе – 50 мг/кг/сутки в течение 7 суток – значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшал летальность животных до 0% ( $n=30$ ), а выраженность НД в разные сроки наблюдения в 1,9-2,1 раза.

Необходимо отметить, что по выраженности действия в отношении уменьшения НД в разные сроки наблюдения ЛХТ 6-19 в дозе 50 мг/кг/сутки значимо ( $p < 0,05$ ) превосходил свой эффект в дозе 25 мг/кг/сутки в 1,1 раза.

Препарат сравнения мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки в течение 7 суток также обладал нейропротекторными свойствами, значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшая летальность крыс до 17% (погибло 5 животных из 30) и НД в 1,5-1,7 раза (рис.).

Следует подчеркнуть, что при этом уровень летальности при использовании ЛХТ 6-19 в дозе 50 мг/кг/сутки был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже на 17% по сравнению с мексидолом (в аналогичной дозе).

По выраженности действия в отношении уменьшения НД в разные сроки наблюдения ЛХТ 6-19 в дозах 25 и 50 мг/кг/сутки значимо ( $p < 0,05$ ) превосходил мексидол в 1,1-1,2 и 1,2-1,4 раза соответственно.

Таким образом, можно заключить, что на модели ишемического инсульта у крыс, вызванного одномоментной перевязкой обеих общих сонных артерий, новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 обладает выраженными нейропротекторными

\* Рис. данной статьи представлен на обложке 4

свойствами, превосходя в дозе 50 мг/кг/сутки мексидол в аналогичной дозе по влиянию на летальность животных, а в дозах 25 и 50 мг/кг/сутки – в отношении уменьшения выраженности НД.

Обсуждая полученные нами результаты, следует отметить, что они косвенным образом подтверждаются данными литературы. Так, например, установлено, что *S*-амлодипина никотинат при в/в введении увеличивал локальный мозговой кровоток у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга, в большей степени, чем амлодипина бесилат. При этом он не уступал по эффективности мексидолу, нимодипину и пикамилону, превосходя их по продолжительности действия [4]. Обнаружено, что среди 12 производных никотиновой кислоты наиболее эффективное соединение А6 (в/б через 3 часа после ишемии) уменьшало объем инфаркта головного мозга у мышей на модели перманентной окклюзии средней мозговой артерии. Кроме того, все изученные вещества в той или иной степени защищали нейроны гиппокампа клеточной линии HT-22 от поражения, вызванного глутаматом [14]. Также показано, что у животных никотинамид рибозид, пиридиннуклеозидная форма витамина B<sub>3</sub>, при внутрикоровом введении в отличие от никотинамидадениндинуклеотида уменьшал выраженность поражения головного мозга, обусловленного аксональной дегенерацией, вызванной *N*-метил-*D*-аспаратом [15].

**Выводы.** На модели ишемического инсульта у крыс, вызванного одномоментной перевязкой обеих общих сонных артерий, новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 обладает выраженными нейропротекторными свойствами. Соединение в дозе 50 мг/кг/сутки превосходит препарат сравнения мексидол в аналогичной дозе по влиянию на летальность животных, а в дозах 25 и 50 мг/кг/сутки – в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита.

#### Литература / References

1. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24, № 7. С. 434–438 / Voronina TA. Pioneer antioksidantnoi neuroproteksii. 20 let v klinicheskoi praktike [The pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2016;24(7):434-38. Russian.
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 6. С. 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617 / Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, Voznyuk IA, Latsh NYu, Sivertseva SA, Spirin NN, Shamalov NA. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i porazhenie nervnoi sistemy: mekhanizmy nevrologicheskikh rasstroistv, klinicheskie proyavleniya, organizatsiya nevrologicheskoi pomoshchi [Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(6):7-16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617. Russian.
3. Инсульт: руководство для врачей / Под редакцией Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 487 с. / Insult: rukovodstvo dlya vrachei [Stroke: a guide for doctors]. Pod red. Stakhovskoi LV., Kotova SV. 2-e izd., dop. i pererab. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018. Russian.
4. Ким Г.А. Цереброваскулярные противоишемические свойства антигипертензивного препарата – *S*-амлодипина никотината. Дисс. к.фарм.н. Белгород, 2020 / Kim GA. Terebrovaskulyarnye protivoišemicheskie svoystva antigipertenzivnogo preparata – *S*-amlopidina nikotinata [Cerebrovascular antischemic properties of the antihypertensive drug – *S*-amlodipine nicotinate] [dissertation]. Belgorod, 2020. Russian.
5. Котов С.В., Исакова Е.В., Зайцева Е.В., Егорова Ю.В. Мульти-модальная стимуляция в нейрореабилитации пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 5. С. 125–130. DOI: 10.17116/jnevro2020120051125 / Kotov SV, Isakova EV, Zaitseva EV, Egorova YuV. Mul'timodal'naya stimulyatsiya v neiroreabilitatsii patsientov s postinsul'tnymi kognitivnymi narusheniyami [Multimodal stimulation in the neurorehabilitation of patients with poststroke cognitive impairment]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(5):125-30. DOI: 10.17116/jnevro2020120051125. Russian.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М., 2019. 1216 с. / Mashkovsky MD. Lekarstvennyye sredstva [Medicines]. 16-th ed. Moscow; 2019. Russian.
7. Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Ганьшина Т.С., Топчян А.В., Чернышева Г.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М., 2012. С. 478–485 / Mirzoyan RS, Plotnikov MB, Ganshina TS, Topchyan AV, Chernysheva GA. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya narushenii mozgovoogo krovoobrashcheniya i migreni [Guidelines for preclinical study of drugs for treatment of cerebral circulation disorders and migraine]. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. [Guide for conducting preclinical studies of drugs]. P. 1. Moscow; 2012. Russian.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М., 2012. 944 с. / Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guide for conducting preclinical studies of drugs]. P. 1. Moscow; 2012. Russian.
9. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алекаян Б.Г., Иванова Г.Е., Шамалов Н.А., Дашьян В. Г., Крылов В.В. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 4. С. 5–12. DOI: 10.17116/jnevro2018118415-12 / Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boiko EL, Alekayan BG, Ivanova GE, Shamalov NA, Dashyan VG, Krylov VV. Rezul'taty realizatsii «Kompleksa meropriyatii po sovershenstvovaniyu meditsinskoi pomoshchi patsientam s ostrymi narusheniyami mozgovoogo krovoobrashcheniya v Rossiiskoi Federatsii» [Results of implementation of a «Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation»]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018;118(4):5-12. DOI: 10.17116/jnevro2018118415-12. Russian.
10. Яснецов Вик.В., Каурова Д.Е., Берсенева Е.Ю., Скачилова С.Я. Исследование противогипоксических свойств новых производных никотиновой кислоты // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54, № 5. С. 73–76. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-5-73-76 / Yasnetsov VikV, Kaurova DE, Bersenev EYu, Skachilova SYa. Issledovanie protivogipoksicheskikh svoystv novykh proizvodnykh nikotinovoi kisloty [Investigation of the antihypoxic properties of new nicotinic acid derivatives]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020;54(5):73-6. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-5-73-76. Russian.
11. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // Stroke. 1976. Vol. 7, N 5. P. 485–488. DOI: 10.1161/01.str.7.5.485 / McGraw CP, Pashayan AG, Wendel OT. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // Stroke. 1976;7(5):485-8. DOI: 10.1161/01.str.7.5.485.

12. Robba C., Battaglini D., Samary C.S., Silva P.L., Ball L., Rocco P.R.M., Pelosi P. Ischaemic stroke-induced distal organ damage: pathophysiology and new therapeutic strategies // *Intensive Care Med. Exp.* 2020. N 8. Suppl. 1:23. DOI: 10.1186/s40635-020-00305-3 / Robba C, Battaglini D, Samary CS, Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Ischaemic stroke-induced distal organ damage: pathophysiology and new therapeutic strategies. *Intensive Care Med. Exp.* 2020;8(Suppl 1):23. DOI: 10.1186/s40635-020-00305-3.

13. Sharma A., Madan N. Role of niacin in current clinical practice // *Minerva Med.* 2019. Vol. 110, N 1. P. 79–83. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05826-3 / Sharma A, Madan N. Role of niacin in current clinical practice. *Minerva Med.* 2019;110(1):79-83. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05826-3.

14. Sun Y., Zhang Y., Li Y., Cheng J., Chen S., Xiao Y., Ao G. Synthesis and biological evaluation of novel hydrogen sulfide releasing nicotinic acid derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* 2016. Vol. 24, N 21. P. 5368–

5373. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.08.060 / Sun Y, Zhang Y, Li Y, Cheng J, Chen S, Xiao Y, Ao G. Synthesis and biological evaluation of novel hydrogen sulfide releasing nicotinic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2016;24(21):5368-537. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.08.060.

15. Vaur P., Brugg B., Mericskay M., Li Z., Schmidt M.S., Vivien D., Orset C., Jacotot E., Brenner C., Duplus E. Nicotinamide riboside, a form of vitamin B<sub>3</sub>, protects against excitotoxicity-induced axonal degeneration // *FASEB J.* 2017. Vol. 31, N 12. P. 5440–5452. DOI: 10.1096/fj.201700221RR / Vaur P, Brugg B, Mericskay M, Li Z, Schmidt MS, Vivien D, Orset C, Jacotot E, Brenner C, Duplus E. Nicotinamide riboside, a form of vitamin B<sub>3</sub>, protects against excitotoxicity-induced axonal degeneration. *FASEB J.* 2017;31(12):5440-52. DOI: 10.1096/fj.201700221RR.

---

**Библиографическая ссылка:**

Яснецов В.В., Каурова Д.Е., Скачилова С.Я., Берсенева Е.Ю. Действие нового производного никотиновой кислоты при ишемии головного мозга у животных // *Вестник новых медицинских технологий.* 2021. №2. С. 75–78. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-75-78.

---

**Bibliographic reference:**

Yasnetsov VV, Kaurova DE, Skachilova SYa, Berseneva EYu. Deystvie novogo proizvodnogo nikotinovoy kisloty pri ishemii golovnogogo mozga u zhivotnykh [The effect of a new nicotinic acid derivative on brain ischemia in animals]. *Journal of New Medical Technologies.* 2021;2:75-78. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-75-78. Russian.

**ЭФФЕКТЫ АЦИЗОЛА НА ФОНЕ СОЧЕТАНИЯ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ГЛИЦЕРИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ**

А.А. ИСЛАЕВ\*, В.Б. БРИН\*\*

\*ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: altin\_islaev91@mail.ru

\*\*ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: vbbrin@yandex.ru

**Аннотация.** Свинцовое отравление вероятно может приводить к усугублению уже имеющихся патологических процессов в почках из-за повышения процессов липопероксидации. Поэтому **целью работы** было изучение профилактических эффектов ацизола на процессы липопероксидации и активность антиоксидантной системы и водо- и электролитовывделительную способность почек на 2 и 4 неделе свинцовой интоксикации на фоне рhabдомиолиз-индуцированной модели нефропатии. **Материалы и методы исследования.** У крыс линии Wistar свинцовая интоксикация воспроизводилась ежедневным введением ацетата свинца в дозе 40 мг/кг. Рhabдомиолиз-индуцированная модель воспроизводилась путем однократного внутримышечного введения 50% раствора глицерина в дозе 0,8 мл/100 г. Ацизол ежедневно вводился внутривентрикулярно в дозировке 30 мг/кг. На 2 и 4 неделе в крови определяли уровень малонового диальдегида и гидроперекисей, активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. В плазме крови и моче определяли содержание креатинина, белка, ионов натрия и калия. Для оценки функции почек были рассчитаны: объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, относительная канальцевая реабсорбция воды, фильтрационный заряд натрия и калия, их экскреция и относительная реабсорбция натрия. **Результаты и их обсуждение.** Применение ацизола привело к снижению процессов перекисного окисления липидов и повышению антиоксидантной защиты, что обусловило восстановление нефронов в почках и снижение протеинурии. В результате наблюдался диуретический эффект препарата из-за повышения скорости клубочковой фильтрации.

**Ключевые слова:** свинцовая интоксикация, рhabдомиолиз-индуцированная нефропатия, перекисное окисление липидов, ацизол.

**EFFECTS OF ACYZOL ON THE BACKGROUND OF A COMBINATION OF LEAD INTOXICATION AND GLYCERINE NEPHROPATHY**

A.A. ISLAEV\*, V.B. BRIN\*\*

\*North Ossetia State Medical Academy, st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: altin\_islaev91@mail.ru

\*\*Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, st. Pushkinskaya, 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: vbbrin@yandex.ru

**Abstract.** Lead poisoning probably can lead to an aggravation of the already existing pathological processes in the kidneys due to an increase in lipid peroxidation processes. Therefore, the **research purpose** was to study the prophylactic effects of acyzol on lipid peroxidation processes and the activity of the antioxidant system and the water and electrolyte excretion capacity of the kidneys at 2 and 4 weeks of lead intoxication against the background of a rhabdomyolysis-induced model of nephropathy in Wistar rats. **Materials and research methods.** Lead intoxication was reproduced by daily administration of lead acetate at a dose of 40 mg / kg. The rhabdomyolysis-induced model was reproduced by a single intramuscular injection of a 50% glycerol solution at a dose of 0.8 ml / 100 g. Acyzol was administered intragastrically daily at a dose of 30 mg / kg. At 2 and 4 weeks in the blood, the level of malondialdehyde and hydroperoxides, the activity of the enzymes catalase and superoxide dismutase were determined. The content of creatinine, protein, sodium and potassium ions was determined in blood plasma and urine. To assess renal function, the following were calculated: diuresis volume, glomerular filtration rate, relative tubular reabsorption of water, filtration charge of sodium and potassium, their excretion and relative reabsorption of these ions. **Results and its discussion.** The use of acyzol led to a decrease in lipid peroxidation processes and an increase in antioxidant protection, which led to the restoration of nephrons in the kidneys and a decrease in proteinuria. As a result, a diuretic effect of the drug was observed due to an increase in the glomerular filtration rate.

**Keywords:** lead intoxication, rhabdomyolysis-induced nephropathy, lipid peroxidation, acyzol.

**Введение.** Экологическая обстановка в современном мире, несмотря на все предпринимаемые меры, остается неблагоприятной ввиду продолжающегося применения в промышленности тяжелых металлов, загрязняющих почву и воду [12]. Поступая в организм, свинец накапливается в разных тканях, прежде всего в костях, вытесняя из них кальций, конкурируя с кальцием в транспортных системах клеток [2]. Кумуляция свинца и его соединений в тканях способна вызывать

нарушение работы многих органов – сердца, сосудов, головного мозга, а также почек [7,11]. Последние, как органы выделения, подвергаются токсическому повреждению свинцом, следствием чего является развитие нефропатии [13]. Конкуренция с кальцием, замещение его в транспортных системах, способны нарушать системное кровообращение [2], что сказывается и на кровообращении в почках. Ключевым звеном альтерирующей

щего действия тяжелого металла является высвобождение свободных радикалов, вызывающих развитие окислительного стресса, дисциркуляторных явлений и воспаления [14].

Учитывая вышесказанное можно предположить, что свинец способен усугублять уже имеющиеся патологические процессы в почках. Так, тяжесть нефропатий различного генеза определяется неспецифическими механизмами, к числу которых относятся окислительный стресс и гемодинамические сдвиги в органе [4]. Отравление экотоксикантом на этом фоне должно повышать степень оксидативного дисбаланса и циркуляторных нарушений.

Исходя из этого, можно предположить эффективность патогенетического подхода к профилактике интоксикации свинцом на фоне нефропатии. Снижение явлений окислительного стресса возможно с помощью препаратов с антиоксидантной активностью, которой обладает противогипоксант, антидот угарного газа – *ацизол*. Его применение при поражении почек, индуцированного тяжелыми металлами, приводило к улучшению функции органа за счет снижения перекисного окисления липидов [5].

Таким образом, **целью работы** было изучение профилактических эффектов ацизола на процессы липопероксидации, активность антиоксидантной системы и водо- электролитовывделительную способность почек на 2 и 4 неделе свинцовой интоксикации на фоне рабдомиолиз-индуцированной модели нефропатии.

**Материалы и методы исследования.** Работа была проведена на 4 группах половозрелых крыс-самцов линии *Wistar* средней массой 263±11 г: 1 группа – фоновые животные, 2 группа – контрольная (животные со свинцовой интоксикацией), 3 группа – животные с введением ацетата свинца на фоне рабдомиолиз-индуцированной нефропатии, 4 группа – животные с сочетанным введением ацетата свинца и *ацизола* на фоне рабдомиолиз-индуцированной нефропатии. Эксперименты проводились в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных (1985), 11-й статьёй Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (2016).

Свинцовая интоксикация осуществлялась путем ежедневного внутривенного введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг веса экспериментального животного. Рабдомиолиз-индуцированное повреждение почек вызывалось путем однократной в/м инъекции 50% раствора глицерина в дозе 0,8 мл/100 г веса животного. Особенности формирования рабдомиолиз-индуцированной нефропатии были нами установлены ранее [1,8]. *Ацизол* вводился ежедневно интрагастрально в дозировке 30 мг/кг веса животного. По истечении 2 и 4 недель животные выводились из

эксперимента для получения крови и мочи с применением тиопенталового наркоза.

Степень ПОЛ определялась исследованием содержания *гидроперекисей* (ГП) в плазме крови по методу В. Б. Гавриловой с соавт. и *малонового диальдегида* (МДА) в эритроцитах по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Состояние антиоксидантной системы было изучено путем определения активности таких ферментов в эритроцитах, как каталаза по методу *E. Beutler* и *супероксиддисмутаза* (СОД).

С помощью диагностикумов «Ольвекс» в крови и моче спектрофотометрически определялось содержание эндогенного креатинина и общего белка. Измерение концентрации ионов натрия и калия в крови производилось с помощью анализатора электролитов АЭК-01 «КвиртиМед», а в моче – фотометрически с помощью пламенного фотометра ПФА-378.

По полученным данным были рассчитаны: объем диуреза (мл/ч/100 г), *скорость клубочковой фильтрации* (СКФ, мл/ч/100 г), относительная канальцевая реабсорбция воды ( $RH_2O$ , %), *фильтрационный заряд* (ФЗ) натрия и калия (мкмоль/ч/100 г), их экскреция ( $Ex$ , мкмоль/ч/100 г) и для натрия относительная реабсорбция ( $Rx$ , %) [3].

Статистическая обработка результатов с применением непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни была проведена с помощью программы *GraphPad Prism 6.01*. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Перекисное окисление липидов при внутривенном введении ацетата свинца характеризовалось увеличением концентрации малонового диальдегида и гидроперекисей. Свинцовая интоксикация на фоне рабдомиолиз-индуцированного повреждения почек вызвала еще большее нарастание продуктов липопероксидации. Применение ацизола привело к уменьшению явлений окислительного стресса уже на 2 неделе исследования, в результате чего отмечалось снижение содержания МДА и ГП. Спустя месяц эти значения не отличались от интактных крыс (рис. 1)

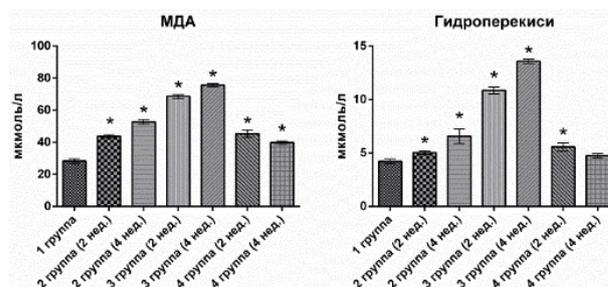


Рис. 1. Содержание продуктов ПОЛ.  
Примечание (здесь и далее): \* – достоверные изменения ( $p < 0,05$  и менее)

Активность ферментов антиоксидантной системы подавлялась под влиянием свинца. Данная тенденция наблюдалась и при сочетании отравления тяжелым металлом с миоглобиновым поражением почек. Однако на 14 сутки активность каталазы компенсаторно повышалась. Ацизол вызывал у животных с моделью сочетанного поражения почек значительное повышение активности ферментов на обоих сроках эксперимента (рис. 2).

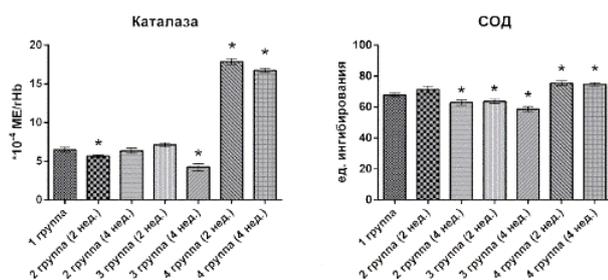


Рис. 2. Активность ферментов АОС

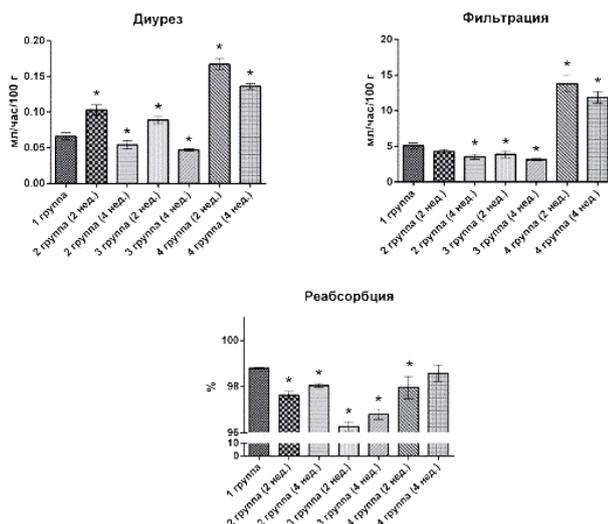


Рис. 3. Показатели водовыделительной функции почек

Ацетат свинца за счет своего токсического действия на почки вызывал нарушения процессов мочеобразования. Так, на 14 сутки опыта у животных, подвергшихся воздействию тяжелого металла, наблюдалось угнетение клубочковой ультрафильтрации и канальцевой реабсорбции, что привело к повышению диуреза. На 4 неделе, несмотря на оставшуюся на низком уровне реабсорбцию воды, объем выделенной мочи был ниже фоновых показателей, чему способствовало еще большее уменьшение клубочковой фильтрации (рис. 3). Следует отметить, что данная динамика нарушений водовыделения сохранялась при введении свинца на фоне глицириновой нефропатии. Ацизол проявил стимулирующий эффект на диурез, в результате чего объем выделенной мочи значительно увеличился на 2 неделе введения препарата на фоне сочетанного повреждения почек, что объяснялось ускорением фильтрации. Имело

место восстановление функции канальцев, что выражалось в виде тенденции к нормализации обратного всасывания воды, в результате чего к концу эксперимента диурез снижался относительно двухнедельных показателей (рис. 3).

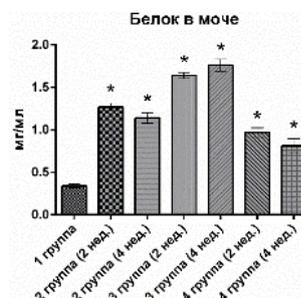


Рис. 4. Содержание белка в моче

Важнейшим маркером повреждения почек является содержание белка в моче. У животных, получавших ацетат свинца, была обнаружена массивная протеинурия в течение всего исследования. Свинцовая интоксикация на фоне глицириновой нефропатии приводила лишь к большей альтерации нефронов, что обуславливало еще большую протеинурию. Интрагастральное введение ацизола животным с сочетанной патологией снижало степень протеинурии (рис. 4).

Токсическое действие ацетата свинца привело к повышению экскреции натрия через 2 недели после начала опытов, что было обусловлено снижением обратного всасывания катиона в канальцах, несмотря на снижение его фильтрационного заряда. Через месяц фильтрационная нагрузка иона продолжила снижение, тогда как реабсорбция незначительно восстанавливалась, результатом чего явилось уменьшение выделения иона с мочой до исходного уровня. Аналогичная динамика отмечалась и на фоне введения тяжелого металла животным с нефропатией, однако здесь отмечались более серьезные нарушения канальцевого транспорта Na (рис. 5). Ацизол способствовал значительному повышению натрийуреза, что объяснялось увеличением фильтрационной загрузки иона. При этом она была меньше через 4 недели после начала эксперимента, что на фоне прироста реабсорбции катиона привело к некоторому снижению его экскреции (рис. 5).

Экскреция калия как при свинцовом отравлении, так и его сочетании с рабдомиолиз-индуцированным поражением почек была высокой на протяжении всего исследования, однако при этом во втором случае выделение K было значительно увеличено. При этом фильтрационный заряд катиона был одинаково выше контрольных цифр как в первой, так и во второй экспериментальных группах. Внутривенное введение ацизола на фоне сочетанной модели повреждения почек вызывало усиленный калийурез, что явилось следствием высокой фильтрационной загрузки катиона (рис. 6).

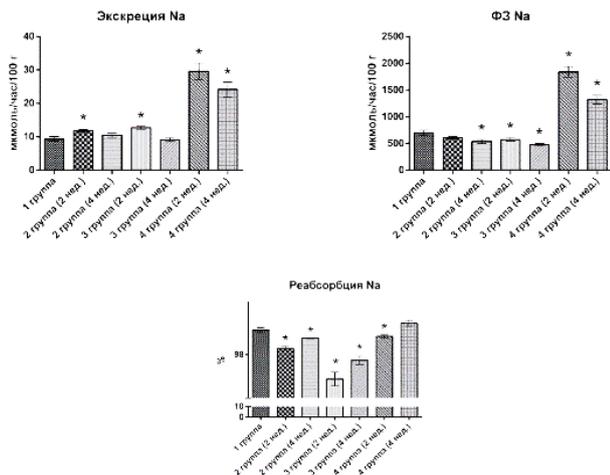


Рис. 5. Показатели натрийуреза

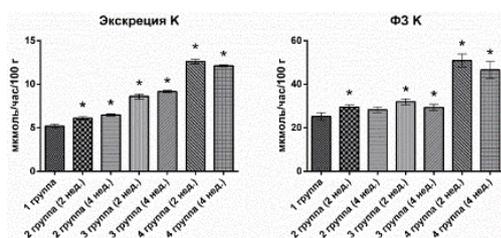


Рис. 6. Показатели калийуреза

**Заключение.** Сочетание введения свинца и рабдомиолиз-индуцированной модели нефропатии приводило к оксидативному стрессу, что проявлялось в виде усиления перекисидации липидов и угнетении ферментов антиоксидантной защиты. На фоне этого наблюдались нарушения водо- и электролитовыделительной функции, в результате которых преимущественно страдали канальцы и происходящий там обратный транспорт воды и электролитов. Данные отклонения можно связать с нарастающим из-за токсических эффектов свинца и миоглобина окислительным стрессом, роль которого в повреждении нефроцитов неоднократно подтверждалась в различных работах [9,10]. Еще одним подтверждением поражения почек при интоксикации свинцом на фоне глицериновой нефропатии являлась высокая степень протеинурии.

Профилактическое применение *ацизола* вызвало снижение оксидативного дисбаланса, приводя к снижению ПОЛ и активации антиоксидантной системы. В результате наблюдалось уменьшение протеинурии, что свидетельствовало об уменьшении повреждения нефронов. Способность применяемого препарата ослаблять процессы липопероксидации находила подтверждение и в других работах [1,5,8]. При этом отмечалась стимуляция диуреза, обусловленная ускорением клубочковой фильтрации. Этот эффект ацизола можно объяснить как восстановлением массы действующих нефронов, так и вазодилатирующим влиянием ацизола на сосуды почек, что приводит к ускорению ультрафильтрации [6].

Литература / References

1. Брин В.Б., Ислаев А.А. Профилактика рабдомиолиз-индуцированной нефропатии у крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, N 1. С. 102–106 / Brin VB, Islaev AA. Profilaktika rabdomyoliz-indutsirovannoy nefropatii u krysv [Prevention of rhabdomyolysis-induced nephropathy in rats]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2020;15(1):102-6. Russian.
2. Брин В.Б., Митциев К.Г., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. 14, N 22. С. 120–123 / Brin VB, Mittsiev KG, Mittsiev AK, Kabisov OT. Vliyanie giper-kal'tsiemii, vyzvannoy kal'tsitriolom, na funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy [Effect of calcitriol-induced hypercalcemia on the functional state of the cardiovascular system]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012;14(22):120-3. Russian.
3. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты. Ленинград: Наука, 1974. 60 с. / Natochin YuV. Fiziologiya pochki. Formuly i raschety [Physiology of the kidney. Formulas and calculations]. Leningrad: Nauka; 1974. Russian.
4. Неспецифические механизмы прогрессирования хронической болезни почек / Сибирева О.Ф., Калюжин В.В., Уразова О.И. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14, N 4. С. 87–98 / Sibireva OF, Kalyuzhin VV, Urazova OI, et al. Nespetsificheskie mekhanizmy progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek [Nonspecific mechanisms of progression of chronic kidney disease]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2015;14(4):87-98. Russian.
5. Профилактика ацизолом кадмиевой интоксикации / Брин В.Б., Кокаев Р.И. [и др.] // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 15, N 5. С. 6–7 / Brin VB, Kokaev RI, et al. Profilaktika atsizolom kadmievoy intoksikatsii [Prevention of cadmium intoxication with acisol]. Vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2012;15(5):6-7. Russian.
6. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Функционально-морфологическая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы при монотерапии ацизолом модели кардиопатического амилоидоза у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-10.pdf> (дата обращения 29.08.2017). DOI: 10.12737/article\_59b14e06cdec66.65638644 / Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM. Funktsional'no-morfologicheskaya kharakteristika sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy pri monoterapii atsizolom modeli kardiopaticheskogo amiloidoza u krysv [Functional and morphological characteristics of the cardiovascular system in the monotherapy with acyzol of the model of cardio-pathic amyloidosis in rats]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Aug 29];3[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-10.pdf>. DOI: 10.12737/article\_59b14e06cdec66.65638644.
7. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии: патент 2364947 Рос. Федерация. № 2008114661/14 / Митциев А.К., Брин В.Б. [и др.]; заявл. 14.04.2008; опубл. 20.08.2009; Бюл. N 23. 7 с. / Mittsiev AK, Brin VB, et al.; inventors. Sposob modelirovaniya khronicheskoy toksicheskoy arterial'noy gipertonii i kardiopatii [A method for modeling chronic toxic arterial hypertension and cardiopathy]. Russian Federation patent RU 2364947; 2008. Russian.
8. Способ профилактики экспериментальной токсической нефропатии: патент 2716509 Рос. Федерация. № 2019108947 / Брин В.Б., Ислаев А. А.; заявл. 12.03.2020; опубл. 27.03.2019; Бюл. N 8. 9 с. / Brin VB, Islaev AA; inventors. Sposob profilaktiki eksperimental'noy toksicheskoy nefropatii [Method for the prevention of experimental toxic nephropathy]. Russian Federation patent RU 2019108947; 2020. Russian.
9. Oxidative stress in chronic kidney disease / Daenen K., Andries A., Mekahli D. [et al.] // Pediatric Nephrology. 2019. Vol. 34(6). P. 975–991. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4 / Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. Pediatric Nephrology. 2019;34(6):975-91. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4.
10. Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers / Gyurászová M., Gurecká R., Bábíčková J. [et al.] // Oxidative Medicine and

Cellular Longevity. 2020. Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/5478708 / Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020. DOI: 10.1155/2020/5478708.

11. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment // *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. 2006. Vol. 11(1). P. 2–22 / Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. 2006;11(1):2-22.

12. Role of toxic elements in chronic kidney disease / Fevrier-Paul A., Soyibo A.K., Mitchell S. [et al.] // *Journal of Health & Pollution*.

2018. Vol. 8(20). DOI: 10.5696/2156-9614-8.20.181202 / Fevrier-Paul A, Soyibo AK, Mitchell S, et al. Role of toxic elements in chronic kidney disease. *Journal of Health & Pollution*. 2018;8(20). DOI: 10.5696/2156-9614-8.20.181202.

13. Sabath E., Robles-Osorio M.L. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity // *Nefrologia*. 2012. Vol. 32(3). P. 279–286 / Sabath E, Robles-Osorio ML. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrologia*. 2012;32(3):279-86.

14. Vervaet B.A., D'Haese P.C., Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury // *Clinical Kidney Journal*. 2017. Vol. 10(6). P. 747–758. DOI: 10.1093/ckj/sfx062 / Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10(6):747-58. DOI:10.1093/ckj/sfx062.

**Библиографическая ссылка:**

Ислаев А.А., Брин В.Б. Эффекты ацизола на фоне сочетания свинцовой интоксикации и глицериновой нефропатии // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. №2. С. 79–83. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-79-83.

**Bibliographic reference:**

Islaev AA, Brin VB. Effekty atsizola na fone sochetaniya svintsovoy intoksikatsii i glitserinovoy nefropatii [Effects of acycol on the background of a combination of lead intoxication and glycerine nephropathy]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:79-83. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-79-83. Russian.

УДК: 616.61-01/09; 616.71

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-84-88

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА МЕЛАТОНИНОМ И МАЛЫМИ ДОЗАМИ ЦИНКА НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КОБАЛЬТОМ**Д.Х. ОГАНЕСЯН<sup>\*,\*\*</sup>, В.Б. БРИН<sup>\*,\*\*</sup>

<sup>\*</sup>ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: altin\_islaev91@mail.ru

<sup>\*\*</sup>ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: vbbrin@yandex.ru

**Аннотация:** Цель исследования заключается в изучении особенностей влияния гормона мелатонина (препарат «Мелаксен») на изменения концентрации кальция в костях и в крови, а так же степень изменения содержания белка крови при сочетанном и изолированном введении солей кобальта и цинка в разных дозировках. **Материалы и методы исследования.** Мелатонин вводился ежедневно однократно в дозе 10 мг/кг. Хлорид кобальта (4 мг/кг) и цинка (20 мг/кг и 1 мг/кг) вводили внутривентрикулярно с помощью зонда, ежедневно на протяжении одного месяца. По истечении времени эксперимента (30 дней) определяли в крови концентрацию ионизированного кальция с помощью анализатора электролитов АЭК-01. Содержание общего кальция определяли на спектрофотометре PV1251C (Белоруссия) с помощью наборов «Кальций Арсеназо-Агат», «ООО» «Агат-Мед» (Москва, Россия). Для определения содержания кальция в костной ткани проводили минерализацию проб ткани по ГОСТ 26929-94 (введён 01.01.1996), приготовление испытуемого раствора – по ГОСТ 30178-96 (введён 01.01.1998). **Результаты и их обсуждение.** Внутривентрикулярное введение хлорида кобальта, обладающего выраженной способностью к кумуляции в костной ткани в условиях длительного поступления в организм животных, приводило к увеличению концентрации металла в бедренных костях в 14 раз, относительно значений интактного контроля. Изолированное введение цинка в дозировке 20 мг/кг приводило к накоплению цинка в костях в 17 раз, относительно фонового содержания. Аналогичная, но существенно менее выраженная картина накопления металла наблюдалась и в группе с введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг. При сравнении групп с изолированным введением металлов в разных дозировках отмечено однонаправленное действие в отношении содержания кальция в костях. Так практически во всех группах происходило вытеснение его из костной ткани, но в группе с изолированным введением кобальта это явление было выражено сильнее. Введение солей цинка (20 мг/кг) или кобальта вместе с мелаксеном также вело к отложению металлов в костях, однако степень кумуляции кобальта была достоверно ниже в 2.5 раза, по сравнению с его изолированным поступлением, а степень накопления цинка была на уровне изолированного введения. В этих группах так же наблюдалась тенденция к вытеснению кальция из костной ткани, но данный эффект был менее выражен при сравнении с изолированным введением металлов. Значения исследованных величин при сочетанном введении мелаксена и цинка в дозе 1 мг/кг достоверно не отличались от фонового уровня. Результаты исследования в группах, где сочетали введения цинка и кобальта с введением мелатонина показали, что мелаксен в паре с низкими дозами цинка 1 мг/кг оказывает протекторное действие в отношении содержания кальция, практически восстанавливая баланс кальция в костной ткани до фоновых значений. **Заключение.** Исследования показали, что избыточное поступление токсических доз хлорида кобальта и цинка в организм вызывает повышение концентрации ионизированного и общего кальция плазмы крови, что сочетается с декальцинацией костной ткани и снижением содержания белка в крови. Профилактическое введение мелатонина и малых дозировок цинка (1 мг/кг) оказывает протекторное влияние на развитие проявлений интоксикации кобальтом. Под влиянием хлорида цинка в малой дозировке и мелаксена наблюдается тенденция к восстановлению уровня белка крови.

**Ключевые слова:** мелатонин, хлорид кобальта, хлорид цинка, ионизированный кальций, белок крови.

**EXPERIMENTAL PREVENTION WITH MELATONIN AND LOW DOSES OF ZINC OF DISORDERS OF CALCIUM HOMEOSTASIS AT INTOXICATION WITH COBALT**D.KH. OGANESYAN<sup>\*,\*\*</sup>, V.B. BRIN<sup>\*,\*\*</sup>

<sup>\*</sup>North Ossetia State Medical Academy, st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: altin\_islaev91@mail.ru

<sup>\*\*</sup>Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, st. Pushkinskaya, 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: vbbrin@yandex.ru

**Abstract.** The aim of the research is to study the peculiarities of the influence of the hormone melatonin (the drug "Melaxen") on the changes in the concentration of calcium in the bones and in the blood, as well as the degree of change in the blood protein content with the combined and isolated administration of cobalt and zinc salts in different doses. **Materials and research methods.** Melatonin was administered once daily at a dose of 10 mg / kg. Chloride of cobalt (4 mg / kg) and zinc (20 mg / kg and 1 mg / kg) was administered intragastrically using a tube, daily for one month. After the expiry of the experiment time (30 days), the concentration of ionized calcium in the blood was determined using an AEK-01 electrolyte analyzer. The total calcium content was determined on a PV1251C spectrophotometer (Belarus) using Calcium Arsenazo-Agat kits, Agat-Med LLC (Moscow, Russia). To determine the calcium content in bone tissue, tissue samples were mineralized in accordance with GOST 26929-94 (introduced on 01.01.1996), and the test solution was prepared in accordance with GOST 30178-96 (introduced on 01.01.1998). Results and its discussion. Intragastric administration of cobalt chloride, which has a pronounced ability to accumulate in bone tissue under conditions of long-term intake into the body of animals, led to an increase in the concentration of metal in the femurs by 14 times, relative to the values of intact control. The isolated administration of

zinc at a dosage of 20 mg / kg led to the accumulation of zinc in bones by 17 times, relative to the background content. A similar, but significantly less pronounced picture of metal accumulation was observed in the group with the introduction of zinc chloride at a dose of 1 mg / kg. When comparing groups with isolated administration of metals in different dosages, a unidirectional effect was noted with respect to the calcium content in bones. So, in almost all groups, it was squeezed out of the bone tissue, but in the group with isolated administration of cobalt, this phenomenon was more pronounced. The introduction of zinc salts (20 mg / kg) or cobalt together with melaxen also led to the deposition of metals in bones, however, the degree of cobalt accumulation was significantly lower by 2.5 times compared to its isolated intake, and the degree of zinc accumulation was at the level of isolated introduction. In these groups, there was also a tendency to displacement of calcium from the bone tissue, but this effect was less pronounced when compared with the isolated administration of metals. The values of the studied values with the combined administration of melaxen and zinc at a dose of 1 mg / kg did not significantly differ from the background level. **The results** of the study in the groups where the administration of zinc and cobalt was combined with the administration of melatonin showed that melaxen in combination with low doses of zinc 1 mg / kg has a protective effect in relation to the calcium content, practically restoring the calcium balance in the bone tissue to background values. **Conclusion.** Studies have shown that an excessive intake of toxic doses of cobalt and zinc chloride into the body causes an increase in the concentration of ionized and total calcium in blood plasma, which is combined with decalcification of bone tissue and a decrease in the protein content in the blood. The prophylactic administration of melatonin and low doses of zinc (1 mg / kg) has a protective effect on the development of manifestations of cobalt intoxication. Under the influence of zinc chloride in a low dosage and melaxen, there is a tendency to restore the level of blood protein.

**Keywords:** melatonin, cobalt chloride, zinc chloride, ionized calcium, blood protein.

**Введение.** Кальций относится к эссенциальным макроэлементам и требуется организму в больших количествах. Являясь макроскопическим структурным элементом костной ткани, он обеспечивает рост и развитие скелета, участвует во многих физиологических процессах от сокращения мышц и свертывания крови [1,6], до триггерной роли при внутриклеточной и синаптической передаче регуляторных сигналов [5]. Обладая выраженными ионообменными (замещающими) [11] свойствами, кальций относится к конкурентным биометаллам по отношению к большинству тяжёлых металлов и в условиях повышенных концентраций способен снижать их токсические эффекты [3,9,12]. Кобальт так же относится к тем металлам, с которыми кальций взаимодействует в металл-активных ферментных системах. Установлено, что кобальт может депонироваться в матриксе лизосом в результате образования комплекса с анионными группами и вступать в конкурентную борьбу с ионами  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  за связывание с активными центрами протонной помпы [8].

Механизмы токсического действия кобальта окончательно не выяснены, однако некоторые отрицательные эффекты связаны с его способностью замещать в металл-активных ферментах двухвалентные положительные ионы. Патогенное влияние также обусловлено высоким сродством кобальта к сульфгидрильным группам белковых молекул, что приводит к ингибированию основных ферментов митохондриального дыхания и к запуску «фактора активатора гипоксии», находящегося во всех клетках и приводящего к развитию многочисленных патологических эффектов [10,13].

Цинк является одним из распространённых промышленных ядов и относится к веществам второго класса опасности. Будучи коферментом большой группы химических соединений, цинк участвует во всех видах обмена, он необходим для нормального течения около трехсот биохимических процессов [4]. Цинк принимает активное участие в процессе стаби-

лизации мембраны клеток и является мощным составляющим антиоксидантной системы. Кроме того, металл является компонентом ферментных активаторов секреции и реабсорбции веществ в почках [7].

Повышенное поступление цинка в организм животных по некоторым данным сопровождается снижением содержания кальция в крови и в костях [2]. Предполагается это связано с тем, что, цинк вытесняет кальций из транспортных систем, замещая его, вместе с этим нарушается усвоение фосфора, в результате развивается остеопороз.

Повышенные концентрации кобальта в окружающей среде встречаются достаточно часто, приводя к накоплению металла в тканях организма человека, что подчёркивает важность разработки способов профилактики патогенных эффектов металла. В изученной литературе приведены данные о влиянии токсических доз кобальта и цинка на системы органов и на организм в целом, однако работы, посвящённые анализу влияния хлорида кобальта и цинка на гомеостазис кальция в костях и крови и возможности экспериментальной профилактики этих нарушений с помощью мелатонина и малых доз цинка в современной литературе практически отсутствуют.

**Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены на 120 половозрелых крысах-самцах линии Вистар со средней массой  $290 \pm 20$  г, которым ежедневно в одно и то же время суток через гибкий атравматический зонд в желудок вводились препараты. Эксперименты проводились в 10 опытных группах животных: 1-ая группа – контрольная-интактные крысы; 2-ая группа – животные с интрагастральным введением мелатонина (препарат мелаксен в дозировке 10 мг/кг); 3-ая группа – животные с изолированным внутрижелудочным (в/ж) введением хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг (суточная доза); 4-ая группа – животные с комбинированным введением хлорида кобальта (4 мг/кг) и мелаксена; 5-ая группа – животные с изолированным введением хлорида цинка в дозе 20 мг/кг; 6-ая группа – комбинированное введение хлорида цинка (20 мг/кг) и мелатонина; 7-ая группа

животные с изолированным введением хлорида цинка (1 мг/кг); 8-ая группа – животные с комбинированным введением цинка (1 мг/кг) и мелатонина; 9-ая группа – животные с комбинированным введением хлорида цинка (1 мг/кг), хлорида кобальта (4 мг/кг) и мелатонина; 10-ая группа – животные с комбинированным введением хлорида цинка (20 мг/кг), хлорида кобальта (4 мг/кг) и мелатонина.

ментов. В полученной плазме, сразу определяли количество кальция. Концентрацию общего кальция определяли на спектрофотометре PV1251C (Белоруссия) с помощью наборов «Кальций Арсеназо-Агат», «ООО» «Агат-Мед» (Москва, Россия).

Для определения содержания кальция в костной ткани проводили минерализацию проб ткани по ГОСТ 26929-94 (введён 01.01.1996), приготовление испытуемого раствора – по ГОСТ 30178–96 (введён 01.01.1998).

После предварительного разведения в полученном растворе кальций определяли с помощью спектрофотометра PV 1251C, кобальт – на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Квант – АФА».

Статистическая обработка результатов, учитывая количество выборок и распределение рядов сравнения, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка ( $W_{\phi} > W_m$ ), проводилась с применением «U» критерия Манна-Уитни с использованием программы STATISTICA 10. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности ( $p$ ) меньшем 0,05.

**Результаты и их обсуждение.**

Внутрижелудочное введение хлорида кобальта, обладающего выраженной способностью к кумуляции в костной ткани в условиях длительного поступления в организм животных, приводило к увеличению концентрации металла в бедренных костях в 14 раз, относительно значений интактного контроля. Было отмечено, что повышенное содержание кобальта в костях способствует декальцинации костной ткани. Можно предположить, что ионы кобальта вытеснили кальций за счёт конкурентной взаимосвязи.

Изолированное введение цинка в дозировке 20 мг/кг приводило к накоплению цинка в костях в 17 раз, относительно фонового содержания. Аналогичная, но существенно менее выраженная картина накопления металла наблюдалась и в группе с введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг. При сравнении групп с изолированным введением металлов в разных дозировках отмечено одностороннее действие в отношении содержания кальция в костях. Так практически во всех группах происходило вытеснение его из костной ткани, но в группе с изолированным введением кобальта это явление было выражено сильнее.

Введение солей цинка (20 мг/кг) или кобальта вместе с мелаксеном также вело к отложению металлов в костях, однако степень кумуляции кобальта

Таблица 1

**Содержание кобальта, цинка и кальция в костях**

Условия опыта	Стат. показатель	Содержание кобальта в костях мкг/г веса	Содержание цинка в костях мкг/г веса	Содержание кальция в костях мкг/г веса
1-я группа Фон	$M \pm m$	0,036±0,005	0,070±0,006	244,6±1,8
2-я группа «Мелаксен» (Мел.)		0,031±0,004	0,065±0,005	239,6±1,6
3-я группа Со 4 мг/кг.	$M \pm m$ $p$	0,470±0,034 )**)	0,063±0,004 -	140,3±1,9 )**)
4-я группа Со+Мел.	$M \pm m$ $p$	0,260±0,05 )**)#)	0,68±0,005 -	160,3±2,1 )**)#)
5-я группа Zn 20 мг/кг	$M \pm m$ $p$	0,030±0,007 )###)	1,235±0,003 )**)#)##)	193,3±2,8 )**)#)##)
6-я группа Zn 20 мг/кг+ Мел.	$M \pm m$ $p$	0,035±0,03 )###)	0,982±0,006 )**)#)##)!)	180,2±3,1 )**)#)##)!)
7-я группа. Zn 1 мг/кг.	$M \pm m$ $p$	0,038±0,004 )###)	0,210±0,005 )**)#)##)!)!!)	220,8±2,6 )**)#)##)!)!!)
8-я группа. Zn 1 мг/кг +Мел.	$M \pm m$ $p$	0,33±0,005 )###)	0,205±0,006 )**)#)##)!)!!)	230,7±3,4 )**)#)##)!)!!)^)
9-я группа. Zn 1 мг/кг +Со +Мел.	$M \pm m$ $p$	0,120±0,004 )**)#)##)!)!!)^^^)	0,110±0,002 )**)#)##)!)!!)^^^)	220,7±6,3 )**)#)##)!)!!)
10-я группа. Zn 20 мг/кг +Со +Мел.	$M \pm m$ $p$	0,195±0,006 )**)#)##)!)!!)^^^)\$)	0,615±0,005 )**)#)##)!)!!)^^^)\$)	185,7±1,9 )**)#)##)!)!!)^^^)\$)

Примечание: (\*) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с фоном; (\*\*) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №2; (#) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №3; (##) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №4; (!) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №5; (!!)) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №6; (^) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №7; (^^) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №8; (\$) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №9

По истечении времени эксперимента (30 дней) определяли в крови концентрацию ионизированного кальция с помощью анализатора электролитов АЭК-01. Для определения содержания ионизированного кальция в цельной крови, брался заранее приготовленный гепаринизированный шприц и производился трансдермальный забор крови непосредственно из сердца. После отбора материал сразу в течении десяти секунд помещался в анализатор, где производилась регистрация уровня кальция. Для определения уровня ионизированного кальция в плазме образцы цельной крови (с гепарином) помещались в герметично закрытой пробирке в центрифугу на 8 минут при 3000 оборотах для осаждения форменных эле-

была достоверно ниже в 2.5 раза, по сравнению с его изолированным поступлением, а степень накопления цинка была на уровне изолированного введения. В этих группах так же наблюдалась тенденция к вытеснению кальция из костной ткани, но данный эффект был менее выражен при сравнении с изолированным введением металлов. Значения исследованных величин при сочетанном введении мелаксена и цинка в дозе 1 мг/кг достоверно не отличались от фонового уровня.

были определены показатели содержания в плазме общего и ионизированного кальция, а также белка крови.

Анализируя результаты исследования в группе животных, получавших изолированно хлорид кобальта и цинка (20 мг/кг), было отмечено повышение уровня, как общего, так и ионизированного кальция в этих группах по отношению к фоновым значениям. Наряду с повышением величин общего и ионизированного кальция было отмечено понижение концентрации общего белка крови при введении кобальта и

незначительное снижение при введении токсических доз цинка. Можно полагать, в связи с этим, что уменьшение содержания кальция в крови обусловлено снижением уровня белковосвязанной фракции кальция.

Комплексное введение солей цинка (20 мг/кг) отдельно, и кобальта на фоне профилактики мелатонинном привело к понижению уровня ионизированного кальция по сравнению с изолированным введением металлов, аналогичная картина восстановления уровня кальция до фоновых значений наблюдалась и с величиной общего кальция. Отчётливая картина профилактического эффекта наблюдалась и со стороны уровня белка крови, значения приближались к фоновым показателям, что под-

тверждает выше высказанное предположение о сдвиге белковосвязанной фракции кальция.

При анализе результатов исследований, где сочетали введение хлорида кобальта, малых доз хлорида цинка и мелатонина, было установлено, что при их одновременном введении токсические эффекты кобальта на изучаемые показатели были наименее выражены. Об этом свидетельствуют величины содержания общего и ионизированного кальция.

Изолированное введение синтетического аналога гормона мелатонина и малых доз хлорида цинка

Таблица 2

Исследование содержания кальция и белка в крови

Условия опыта	Стат. показатель	Содержание ионизированного Са в плазме крови. ммоль/л	Содержание ионизированного кальция в цельной крови ммоль/л	Содержание общего кальция в плазме ммоль/л	Содержание общего белка в крови г/л
1-я группа Фон	$M \pm m$	1,038±0,041	1,071±0,042	2,216±0,087	68,9±1,85
2-я группа «Мелаксен»	$M \pm m$	0,902±0,039	0,963±0,032	2,196±0,073	70,3±1,79
3-я группа	$M \pm m$	1,597±0,033	1,497±0,017	3,230±0,036	50,9±1,67
Со 4 мг/кг.	$p$	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)
4-я группа	$M \pm m$	1,125±0,025	1,230±0,020	2,274±0,056	59,5±1,24
Со+Мел.	$p$	*)**)#)	*)**)#)	#)	*)**)#)
5-я группа	$M \pm m$	1,617±0,036	1,702±0,030	2,960±0,029	63,8±1,32
Zn 20 мг/кг	$p$	*)**)#)#)	*)**)#)#)#)	*)**)#)#)#)	*)**)#)#)#)
6-я группа	$M \pm m$	0,908±0,022	0,968±0,043	2,420±0,043	60,4±1,46
Zn 20 мг/кг+ Мел.	$p$	#)#)#)!)	*)#)#)#)!)	*)**)#)#)#)!)	*)**)#)!)
7-я группа.	$M \pm m$	0,932±0,023	0,973±0,026	2,190±0,069	68,5±1,51
Zn 1 мг/кг.	$p$	#)#)#)!)	#)#)#)!)	#)!)!)	#)#)#)!)!)
8-я группа.	$M \pm m$	0,932±0,026	0,973±0,024	2,106±0,073	62,3±1,58
Zn 1 мг/кг.+Мел.	$P$	#)#)#)!)	#)#)#)!)	#)#)#)!)!)	*)**)#)^^)
9-я группа.	$M \pm m$	1,117±0,036	1,102±0,050	2,260±0,029	61,8±1,32
Zn 1 мг/кг.+Со +Мел.	$P$	**)#)!)!)!^^^)	**)#)!)!)!^^^)	#)!)!)!^^)	*)**)#)^^)
10-я группа.	$M \pm m$	1,817±0,039	1,792±0,031	3,460±0,033	49,8±1,42
Zn 20 мг/кг.+Со +Мел.	$P$	*)**)#)#)#)!)!)!^^^)\$)	*)**)#)#)#)!)!)!^^^)\$)	*)**)#)#)#)!)!)!^^^)\$)	*)**)#)#)#)!)!)!^^^)\$)

Примечание: (\*) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с фоном; (\*\*\*) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №2; (#) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №3; (##) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №4; (!) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №5; (!!)) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №6; (^) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению с группой №7; (^^) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №8; (\$) – достоверное ( $p < 0,05$ ) изменение по сравнению группой №9

Результаты исследования в группах, где сочетали введения цинка и кобальта с введением мелатонина показали, что мелаксен в паре с низкими дозами цинка 1 мг/кг оказывает протекторное действие в отношении содержания кальция, практически восстанавливая баланс кальция в костной ткани до фоновых значений.

Аналогичная, но менее явная картина восстановления наблюдалась и в группах, где сочетали введение токсических доз кобальта и цинка на фоне гормона.

Для более детального изучения вопроса профилактики токсического действия хлорида кобальта

(1 мг/кг) практически не вызывает сдвигов гомеостаза кальция и уровня протеинов крови.

**Выводы:**

1. Избыточное поступление токсических доз хлорида кобальта и цинка в организм вызывает повышение концентрации ионизированного и общего кальция плазмы крови, что сочетается с декальцинацией костной ткани и снижением содержания белка в крови.

2. Профилактическое введение мелатонина и малых дозировок цинка (1 мг/кг) оказывает протекторное влияние на развитие проявлений интоксикации металлами.

Под влиянием хлорида цинка в малой дозировке и мелаксена наблюдается тенденция к восстановлению уровня белка крови при интоксикации кобальтом.

**Литература / References**

1. Брин В.Б. Избранные лекции по современной физиологии под ред. акад. РАН М. А. Островского, чл.-корр. РАМН А. Л. Зефирова. Казань, 2010. С. 216–242 / Brin VB. Izbrannye leksii po sovremennoy fiziologii pod red. akad. RAN M. A. Ostrovskogo, chl.-korr. RAMN A. L. Zefirova [Selected lectures on modern physiology, ed. acad. RAS M.A. Ostrovsky, Corresponding Member RAMS A. L. Zefirova]. Kazan'; 2010. Russian.

2. Влияние колебаний содержания металлов в крови на их содержание в тканях лабораторных животных при нормальном и избыточном пищевом потреблении / Ревакин А.О., Каркищенко Н.Н., Шустова Е.Б. [и др.] // Биомедицина. 2013. Т. 1, N 4. С. 16–28 / Revyakin AO, Karkishchenko NN, Shustova EB, et al. Vliyanie kolebaniy sodержaniya metallov v krovi na ikh sodержanie v tkanyakh laboratornykh zhivotnykh pri normal'nom i izbytochnom pishchevom potreblenii [Influence of fluctuations in the content of metals in the blood on their content in the tissues of laboratory animals with normal and excess food intake]. Biomeditsina. 2013;1(4):16-28. Russian.

3. Влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии на содержание кальция, свинца и цинка в бедренных костях крыс с кратковременной свинцовой и цинковой интоксикацией / Ахполова В.О., Брин В.Б. [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, N 3. С. 370–373 / Akhpolova VO, Brin VB, et al. Vliyanie eksperimental'noy gipo- i giperkal'tsiemii na sodержanie kal'tsiya, svintsa i tsinka v bedrennykh kostyakh krysa s kratkovremennoy svintsovoy i tsinkovoy intoksikatsiyey [Influence of experimental hypo- and hypercalcemia on the content of calcium, lead and zinc in the femurs of rats with short-term lead and zinc intoxication]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016;11(3):370-3. Russian.

4. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России). Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2002. 230 с. / Gichev YuP. Zagryaznenie okruzhayushchey sredy i zdorov'e cheloveka (Pechal'nyy opyt Rossii) [Environmental pollution and human health (The sad experience of Russia)]. Novosibirsk: Izd-vo SO RAMN; 2002. Russian.

5. Пигарова Е.А. Физиология обмена кальция в почках // Ожирение и метаболизм. 2011. N 4. С. 3–8 / Pigarova EA. Fiziologiya obmena

kal'tsiya v pochkakh [Physiology of calcium metabolism in the kidneys]. Ozhirenie i metabolizm. 2011;4:3-8. Russian.

6. Родионова Л. В. Физиологическая роль макро- и микроэлементов (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2005. N 6. С. 195–198 / Rodionova LV. Fiziologicheskaya rol' makro- i mikroelementov (obzor literatury) [Physiological role of macro- and microelements (literature review)]. Acta Biomedica Scientifica. 2005;6:195-98. Russian.

7. Цаллаева П.Т., Брин В.Б. Влияние внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка на электролитно-водовыведительную функцию почек при экспериментальной гипокальциемии // Современные проблемы науки и образования. 2014. N 2. С. 1–7 / Tsallaeva RT, Brin VB. Vliyanie vnutrizheludochnoy i podkozhnoy vvedeniya khlorida tsinka na elektrolitno-vodovyyeditel'nuyu funktsiyu pochek pri eksperimental'noy gipokal'tsiemii [The effect of intragastric and subcutaneous administration of zinc chloride on the electrolyte-water excretory function of the kidneys in experimental hypocalcemia]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;2:1-7. Russian.

8. Шуваева О.В., Кузубова Л.И., Аношин Г.Н. Элементы-экоотоксиканты в пищевых продуктах. Гигиенические характеристики, нормативы содержания в пищевых продуктах, методы определения // Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. 2000. N 58. С. 1–67 / Shuvaeva OV, Kuzubova LI, Anoshin GN. Elementy-ekotoksikanty v pishchevykh produktakh. Gigienicheskie kharakteristiki, normativy sodержaniya v pishchevykh produktakh, metody opredeleniya [Elements-ecotoxicants in food. Hygienic characteristics, standards of content in food products, methods of determination]. Ekologiya. Seriya analiticheskikh obzorov mirovoy literatury. 2000;58:1-67. Russian.

9. Biosorption of cadmium, lead and copper with calcium alginate xerogels and immobilized *Fucus vesiculosus* / Mata Y.N., Blázquez M.L., Ballesler A. [et al.] // Journal of hazardous materials. 2009. Vol. 163(2-3). P. 555–562. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.07.015 / Mata YN, Blázquez ML, Ballesler A, et al. Biosorption of cadmium, lead and copper with calcium alginate xerogels and immobilized *Fucus vesiculosus*. Journal of hazardous materials. 2009;163(2-3):555-62. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.07.015

10. Carmona A., Bresson C., Darolles C., Gautier C., Sage N., Roudeau S., Ortega R., Ansoborlo E., Malard V. Cobalt chloride speciation, mechanisms of cytotoxicity on human pulmonary cells, and synergistic toxicity with zinc // Metallomics. 2013. Vol. 5(2). P. 133–143 / Carmona A, Bresson C, Darolles C, Gautier C, Sage N, Roudeau S, Ortega R, Ansoborlo E, Malard V. Cobalt chloride speciation, mechanisms of cytotoxicity on human pulmonary cells, and synergistic toxicity with zinc. Metallomics. 2013;5(2):133-43.

11. Eichhorn A., Lochner S., Belz G.G. Vitamin D for prevention of diseases? // Dtsch. Med.Wochenschr. 2012. Vol. 137(17). P. 906–912 / Eichhorn A, Lochner S, Belz GG. Vitamin D for prevention of diseases?. Dtsch. Med.Wochenschr. 2012;137(17):906-12.

12. Kingma J.G., Roy P.E. Ultrastructural study of hypervitaminosis D induced arterial calcification in Wistar rats // Artery. 1988. Vol. 16(1). P. 51–61 / Kingma JG, Roy PE. Ultrastructural study of hypervitaminosis D induced arterial calcification in Wistar rats. Artery. 1988;16(1):51-1.

13. Maxwell P., Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor // Cancer Biology and Therapy. 2004. Vol. 3(1). P. 29–35 / Maxwell P, Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor. Cancer Biology and Therapy. 2004;3(1):29-35.

**Библиографическая ссылка:**

Оганесян Д.Х., Брин В.Б. Экспериментальная профилактика мелатонином и малыми дозами цинка нарушений гомеостаза кальция при интоксикации кобальтом // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 84–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-84-88.

**Bibliographic reference:**

Oganesyan DKh, Brin VB. Eksperimental'naya profilaktika melatoninom i malymi dozami tsinka narusheniy gomeostazisa kal'tsiya pri intoksikatsii kobal'tom [Experimental prevention with melatonin and low doses of zinc of disorders of calcium homeostasis at intoxication with cobalt]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:84-88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-84-88. Russian.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛОКАЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ ДОРСОПАТИЯХ

Л.Г. АГАСАРОВ<sup>\*,\*\*</sup>, Э.С. СААКЯН<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

<sup>\*\*</sup>ФГБУ НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России, Новый Арбат ул., д. 32, г. Москва, 121099, Россия

<sup>\*\*\*</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

**Аннотация. Цель работы** – анализ механизмов и эффективности использования при пояснично-крестцовых дорсопатиях разработанного варианта стимуляции, объединяющего техники локальной анестезии по методу Вишневецкого и фармакопунктуры хондропротектором Алфлутоп. **Материалы и методы исследования.** В ходе клинического обследования 90 пациентов в возрасте до 65 лет с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии оценку интенсивности боли соотносили с показателями тестов «Многостороннего исследования личности» и «Самочувствия-активности-настроения». Электрофизиологические техники были представлены термо-, реовазо- и доплерографией артерий нижних конечностей. Все пациенты, распределенные на три группы, получали стандартное воздействие. В 1-ой, контрольной группе лечение было ограничено стандартом, а в двух других дополнительно выполняли медикаментозную стимуляцию, с выбором до 20-ти локусов в поясничной области (образуя из инъекций подобие «решетки») и 8 точек рефлексотерапии в зоне нижних конечностей. В область «решетки» инъецировали анестетик Лидокаин, в дистальные точки – дифференцированно Алфлутоп (2-ая группа) или физиологический раствор (3-ья). Лечебный цикл состоял из 10 процедур, выполняемых через день. Статистический анализ выполняли в рамках программы *Statistica for Windows v.7*. **Результаты исследования и заключение.** По данным клинического и электрофизиологического анализа оба варианта локальной стимуляции достоверно превосходили по эффективности стандартное воздействие: показатели улучшения в этих группах составили 63,3 и 59,9% соответственно – против 46,6% в 1-ой группе. Тем не менее, внутри данных результативных групп прослеживались различия в формировании противоболевого эффекта: при сопоставимой скорости достижения устойчивой анальгезии уровень болевых ощущений к завершению терапии был достоверно ниже в случае использования препарата. Эти данные согласовывались с отчетливой тенденцией к нормализации психического фона именно у пациентов 2-ой группы, подтвержденной результатами тестирования. Отмеченные сходства и различия в группах могут быть объяснены классами используемых медикаментов: если сегментарная блокада анестетиком обеспечивает достижение быстрого обезболивающего эффекта, то использование препарата Алфлутоп, характеризующегося многоцелевым влиянием, обеспечивает (в отличие от индифферентного физиологического раствора) максимальную итоговую результативность воздействия.

**Ключевые слова:** дорсопатии, рефлексотерапия, лекарственная блокада по методу Вишневецкого фармакопунктура, визуально-аналоговая шкала оценки боли, психологическое тестирование, электрофизиологическое обследование.

OPTIMIZATION OF THE LOCAL MEDICAL STIMULATION IN THE DORSOPATHY

L.G. AGASAROV<sup>\*,\*\*</sup>, E.S. SAHAKYAN<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8, bldg. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>\*\*</sup>Federal state budgetary institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novy Arbat St., 32, Moscow, 121099, Russia

<sup>\*\*\*</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia", st. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia

**Abstract.** The **research purpose** is to analyze the mechanisms and effectiveness of the proposed stimulation variant of the lumbar-crusader dorsopathy, which combined the technique of local anesthesia by the Vishnevsky method and pharmacopuncture with a Alflutop. **Materials and methods.** 90 patients under the age of 65 with aggravation of lumbar dorsopathy were monitored, in the course of the examination which the intensity of pain was correlated with the tests of "Multi-Personality Study" and "Self-activity-mood". Electrophysiological techniques were represented by thermo, reovazo- and dopplerography of the arteries of the lower extremities. All patients assigned to three groups received a standard exposure. In the 1st, the control group treatment was limited to the standard, and in the other two additionally performed drug stimulation, with the choice of up to 20 loci in the lumbar area (forming from injections like "grid") and 8 points of reflex therapy in the lower extremities. Anesthetic Lidocaine was injected into the lattice points, and the distal dots were differentiated by the Alflutop (2nd group) or saline solution (3rd). The therapeutic cycle consists of 10 procedures performed every other day. Statistical analysis was performed as part of the Statistica for Windows v.7 program. **Results of the study and the conclusion.** According to clinical and electrophysiological analysis, both variants of local stimulation reliably exceeded the standard impact in efficiency: the improvement rates in these groups were 63.3 and 59.9%, respectively, against 46.6% in the 1st group. However, within these effective groups there were differences in the formation of an anti-algic effect: at a comparable rate of achieving a steady analgesia, the level of pain at the end of therapy was reliably lower in the case of the drug. These data were consistent with a clear tendency to normalize the mental background in patients of the 2nd group, confirmed by the test results. These similarities and differences in groups can be explained by the classes of medicines used: if the segmental blockage of anesthetic provides a rapid anesthetic effect, the use of the drug Alflutop provides (as opposed to an indifferent saline solution) the maximum final impact.

**Keywords:** dorsopathy, reflexology, drug blockade by the method of Vishnevsky, pharmacopuncture, visual analogue scale of pain assessment, psychological testing, electrophysiological examination.

**Введение.** Выраженность и терапевтическая устойчивость поясничной боли утяжеляют, по принципу порочного круга, течение вертеброгенного процесса, и так ограничивающего качество жизни пациентов [2,3,8]. Этот факт подтверждает обоснованность разработки новых или модификации существующих способов коррекции проявлений дорсопатии, и, в том числе, техник локальной медикаментозной стимуляции [4,5,7,11,12,15].

Одной из подобных, отличающейся быстрым, но непродолжительным эффектом, является блокада точечными инъекциями анестетика, предложенная А.В. Вишневым более 70 лет назад [6], однако по-прежнему широко используемая. Другим известным вариантом локальной стимуляции является фармакопунктура – введение в область точек рефлексотерапии лекарственных средств [1,4,7,10]. Здесь недостатком, вытекающим уже из правил традиционной медицины, является ограничение количества выбираемых точек. Этот постулат, сужающий терапевтические возможности метода, может отрицательно влиять и на результативность воздействия при дорсопатиях, как раз предполагающих массированность стимуляции [2,9,14].

В связи с этим нами разработан оригинальный способ воздействия, объединяющий возможности анестезии по методу Вишнева и фармакопунктуры. Ориентируясь на характеристики его составляющих, можно предполагать быстроту наступления и долгосрочность результатов в ответ на применение способа, что и обусловило **цель исследования** в виде сравнительного анализа механизмов и эффективности двух вариантов точечной стимуляции при дорсопатиях.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 90 пациентов (56 женщин и 34 мужчины) от 29 до 65 лет, госпитализированных в клинику НМИЦ «Реабилитация и курортология» в связи с дебютом или обострением дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне, при верификации диагноза результатами рентгенологического анализа. Интенсивность одного из ведущих симптомов – болевого, соотносили с 5-ти балльной оценочной визуально-аналоговой шкалой. Патопсихологическое обследование пациентов включало использование дополняющих друг друга тестов – развернутого «Многостороннего исследования личности» (МИЛ) и экспресс-варианта «Самочувствия-активности-настроения» (САН). Блок электрофизиологических методов был представлен термографией сегментарных и отдаленных зон (аппарат *Aga-782, Ageta*), тетраполярной реовазографией области голени и стоп (Биосет-6001), а также ультразвуковой доплерографией артерий нижних конечностей (*Acuson X300, Siemens*).

В лечебной фазе работы было сформировано три рандомизированные группы пациентов (по 30 лиц в каждой), получавших стандартное медикаментозно-ортопедическое пособие, дополненное

циклом из 10 процедур магнитотерапии. В 1-ой, контрольной группе лечение было ограничено стандартом, а в других дополнительно выполняли два варианта локальной стимуляции, однотипной в плане топографии воздействия. В частности, в пояснично-крестцовой области выбирали до 20-ти локусов по средней и симметрично по двум боковым линиям спины, визуально образуя из следов инъекций некое подобие «решетки» [11,12]. В зоне нижних конечностей воздействовали на 6-8 дистальных точек рефлексотерапии (совпадающих, как правило, с триггерными и алгическими), выбор которых определялся типом вертеброгенной патологии и рисунком распространения боли [10,14]. В точки указанной «решетки» внутривенно инъецировали анестетик лидокаин в дозе 0,1 мл на точку как вариант блокады по методу Вишнева. Различия проявлялись в ходе стимуляции дистальных точек: во 2-ой, основной группе в их проекцию подкожно вводили препарат Алфлутоп (Биотехнос, Румыния), характеризующийся патогенетическим влиянием при мышечно-суставной патологии и зарекомендовавший себя в наших предыдущих работах [1,9,13], а в 3-ей, сравнения, – физиологический раствор. Единый объем вводимого в область точки как одной, так и другой субстанции равнялся 0,2 мл, а сам лечебный цикл состоит из 10 процедур, выполняемых через день.

Эффективность сравниваемых способов воздействия оценивали по параметрам «значительного улучшения», «улучшения» и «незначительного эффекта». Статистический анализ выполняли в рамках программы *Statistica for Windows v.7*.

**Результаты и их обсуждение.** По данным синдромологического анализа в 64 наблюдениях выявлены рефлекторные, преимущественно нейро-сосудистые, в 29 – радикулярные проявления дорсопатии. Характер и выраженность неврологических проявлений соотносили с уровнем боли, составляющим в среднем  $3,5 \pm 0,05$  баллов. В ходе клинко-психологического анализа у 86% пациентов прослеживались астено-невротические реакции, подтвержденные сдвигами профиля МИЛ – достоверным подъемом 1-ой (в среднем до 75 T-баллов) и менее выраженным повышением 6-8-ой шкал – в пределах 61 T-балла, подтверждая астенизацию и, в значительной степени, ипохондризацию обследуемых. Параллельно отмечено равномерное и достоверное понижение, в сравнении с контролем, показателей теста САН – в среднем до 39-42 баллов, отражая актуальное психологическое неблагополучие.

Сочетание, согласно данным термографии, подъема температуры в поясничной области ( $\Delta t 1,34 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ) и, напротив, понижения ее ( $\Delta t 1,37 \pm 0,040^\circ\text{C}$ ) в дистальных отделах ног свидетельствовало в пользу доминирования вазоспастических механизмов. Подтверждением этого служило ограничение кровенаполнения нижних конечностей,

при достоверном, преимущественно одностороннем, снижении *реографического индекса* (РИ) голени до  $0,038 \pm 0,004$  Ом. Менее информативными, с учетом частоты разнонаправленности показателей, были доплеровские характеристики кровотока в нижних конечностях, хотя и они указывали на ухудшение кровотока в артериях тыла стопы.

Скорость и степень регресса оцениваемых показателей в лечебной фазе работы свидетельствовали о преимуществе обоих вариантов локальной стимуляции над стандартным воздействием. В качестве подтверждения, суммарно показатели улучшения в 1-ой группе составили 46,6%, тогда как в двух других – 63,3 и 59,9% соответственно, что нашло отражение в табл. 1.

Таблица 1

**Эффективность сравниваемых методов воздействия**

Группы	Эффективность								
	Значительное улучшение		Улучшение		Незначительный эффект		Ухудшение		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1 (30)	6	20	8	26,6	16	53,4	-	-	
2 (30)	10	33,3	9	30	11	36,7	-	-	
3 (30)	8	26,6	10	33,3	11	39,8	1	0,3	
Критерий Пирсона $\chi^2$		$\chi^2_{1,2}=10,0$ ( $p<0,05$ ) $\chi^2_{1,3}=10,1$ ( $p<0,05$ ) $\chi^2_{2,3}=1,72$ ( $p>0,05$ )							

Примечание: в скобках – число наблюдений

Таблица 2

**Регресс показателей термоасимметрии в группах ( $M \pm m$ )**

Группы	Термоасимметрия в зоне голени ( $\Delta t^\circ C$ )	
	исходно	по завершению воздействия
1 (26)	$1,36 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,15$
2 (28)	$1,37 \pm 0,11$	$0,87 \pm 0,12^*$
3 (27)	$1,36 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,11^*$

Примечание: в скобках – число наблюдений;  
\* – достоверность ( $p<0,05$ ) изменений

**Динамика показателей реовазограмм в группах ( $M \pm m$ )**

Группы	Показатели реограмм области голени					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	до	после	до	после	до	после
1 (24)	$0,039 \pm 0,006$	$0,048 \pm 0,007$	$0,35 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,007$	$0,11 \pm 0,006$
2 (25)	$0,037 \pm 0,005$	$0,060 \pm 0,006^*$	$0,33 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,08$	$0,12 \pm 0,008$	$0,10 \pm 0,011$
3 (22)	$0,040 \pm 0,005$	$0,061 \pm 0,006^*$	$0,34 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,010$	$0,12 \pm 0,009$
Контроль	$0,065 \pm 0,007$		$0,38 \pm 0,05$		$0,09 \pm 0,008$	

Примечание: в скобках – число наблюдений, РИ – реографический индекс, ДИ – дикротический индекс, ВП – время подъема пульсовой волны,  
\* – достоверность ( $p<0,05$ ) изменений

Параллельно с редукцией неврологических проявлений в группах локальной стимуляции, в противовес контрольной, отмечены сопоставимые и, главное, достоверные сдвиги отдельных показателей термо-

реограмм, свидетельствующие о снижении патологических сосудистых влияний – как следствие, в первую очередь, рефлекторного звена локальной стимуляции (табл. 2 и 3).

Соответственно, оба варианта локальной стимуляции значительно превосходили стандартное лечение в противоболевом эффекте, однако внутри этих групп прослеживались различия. В частности, при сопоставимом темпе достижения устойчивой анальгезии (в среднем после 4,6 и 4,8 процедур), уровень болевых ощущений к завершению воздействия был достоверно ниже в ответ на применение препарата Алфлутоп (табл. 4).

Таблица 4

**Регресс интенсивности боли в группах по завершению лечебного цикла ( $M \pm m$ )**

Группы	Уровень боли (в баллах ВАШ)	
	до	после
1 (29)	$3,4 \pm 0,05$	$2,4 \pm 0,035$
2 (27)	$3,4 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,028^{**}$
3 (26)	$3,5 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,031^*$

Примечание: в скобках – число наблюдений;  
\* и \*\* – достоверность ( $p<0,05$ ) изменений внутригрупповых и межгрупповых показателей соответственно

Эти данные согласовывались с отчетливой тенденцией к нормализации психического фона именно у пациентов 2-ой группы, подтвержденной снижением ( $p<0,05$ ) пика по 1-ой шкале с 75 до 64 Т-баллов и относительно благоприятном соотношении правых позиций МИЛ. Представленные характеристики, как и рост усредненных показателей САН (в среднем на 18-20%), свидетельствовали в пользу редукции ипохондрических настроений, влияющих и на восприятие боли как, в первую очередь, субъективного феномена.

Отмеченные сходства и различия в группах могут быть объяснены классами используемых медикаментов. В частности, если сегментарная блокада анестетиком обеспечивает достижение быстрого обезболивающего эффекта, то параллельно выполняемая фармакопунктура препаратом Алфлутоп за счет многоцелевого влияния – обеспечивает максимальную итоговую результативность воздействия. В этом плане нельзя исключить и вероятность взаимодействия, в отличие от индифферентного физиологического раствора, медикамента и точки рефлексотерапии, по принципу «ключ к замку» [7].

**Заключение.** В результате исследования подтверждена результативность предлагаемого способа локальной стимуляции, базирующегося на сочетанном и избирательном применении медикаментом:

сегментарно – анестетика Лидокаин, симптоматически направленного на быстрое купирование боли, и дистально – Алфлутоп, обеспечивающего при дорсопатиях патогенетически значимое действие. В этом контексте следует выделить благоприятное влияние данной технологии на психический статус пациентов и, опосредованно, уровень болевого порога. Кроме того, в механизмах достигаемого эффекта нельзя исключить синергизм медикаментозной стимуляции и ответа микрозоны, каковой является точка рефлексотерапии.

#### Литература / References

1. Агасаров Л.Г. Локальная инъекционная терапия при мышечно-суставном болевом синдроме. Новосибирск, 2020. 48 с. / Agasarov LG. Lokal'naya in'ektsionnaya terapiya pri myshechno-sustavnom bolevoem sindrome [Local injection therapy for musculo-skeletal pain syndrome]. Novosibirsk; 2020. Russian.

2. Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с. / Agasarov LG. Refleksoterapiya pri rasprostranennykh zabolevaniyakh nervnoy sistemy [Reflexology for common diseases of the nervous system]. Moscow; 2017. Russian.

3. Агасаров Л.Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях: учебное пособие. М., 2010. 96 с. / Agasarov LG. Tekhnologii vosstanovitel'nogo lecheniya pri dorsopatiyakh: uchebnoe posobie [Rehabilitation technologies for dorsopathies: a tutorial]. Moscow; 2010. Russian.

4. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с. / Agasarov LG. Farmakopunktura [Pharmacopuncture]. Moscow; 2015. Russian.

5. Агасаров Л.Г., Апханова Т.В., Базарова Б.С. Перспективы локального применения эфирных масел при дорсопатиях. Сообщение первое // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №2. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/1-5.pdf> (дата обращения 25.03.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-5 / Agasarov LG, Arkhanova TV, Bazarova BS. Perspektivy lokal'nogo primeneniya jefirnykh masel pri dorsopatiyah. Soobshhenie pervoe [Prospects for local use of essential oils in dorsopathia. Message number 1]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 March 25];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-5

6. Вишневецкий А.В. Местная анестезия по методу ползучего инфильтрата. М., 1932. 112 с. / Vishnevskiy AV. Mestnaya anesteziya po metodu polzuchego infil'trata [Creeping infiltration local anesthesia]. Moscow; 1932. Russian.

7. Керсшот Я. Клиническое руководство по биопунктуре. Использование инъекций биопрепаратов в ежедневной практике: пер. с англ. М., 2013. 224 с. / Kersshot Ya. Klinicheskoe rukovodstvo po biopunktуре. Ispol'zovanie in'ektsiy biopreparatov v ezhdnevnoy praktike: per. s angl. [Clinical guide to biopuncture. The use of injections of biological products in daily practice: trans. from english]. Moscow; 2013. Russian.

8. Кузьмина И.В. Оптимизация рефлексорных методов воздействия при дорсопатиях: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2015. 22 с. / Kuz'mina IV. Optimizatsiya reflektornykh metodov vozdeystviya pri dorsopatiyakh [Optimization of reflex methods of exposure in dorsopathies] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2015. Russian.

9. Макина С.К. Применение частотно-волновой терапии в комплексе реабилитационных мероприятий при пояснично-крестцовой дорсопатии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2014. 22 с. / Makina SK. Primenenie chastotno-volnoy terapii v komplekse reabilitatsionnykh meropriyatii pri poynasichno-kresttsovoy dorsopatii [Application of frequency-wave therapy in a complex of rehabilitation measures for lumbosacral dorsopathy] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2014. Russian.

10. Понтинен П., Гледич Й., Потманн Р. Триггерные точки и триггерные механизмы. М., 2009. / Pontinen P, Gledich Y, Potmann R. Triggernye tochki i triggernye mekhanizmy [Trigger points and trigger mechanisms]. Moscow; 2009. Russian.

11. Саакян Э.С. Биопунктура по принципу «Анатомической дорожки» в лечении поясничной боли // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2019. №4. С. 30–32 / Saakyan ES. Biopunktura po printsipu «Anatomicheskoy dorozhki» v lechenii poynasichnoy boli [Biopuncture according to the "Anatomical path" principle in the treatment of low back pain]. Refleksoterapiya i komplementarnaya meditsina. 2019;4:30-2. Russian.

12. Саакян Э.С., Семиохина С.Ю. Триггерная биопунктура болевого синдрома. Тезисы докл. VI Всероссийской конференции рефлексотерапевтов. М., 2012. С. 68–69 / Saakyan ES, Semiokhina SYu. Triggernaya biopunktura bolevoego sindroma. Tezisy dokl. VI Vserossiyskoy konferentsii reflek-soterapevtov [Trigger biopuncture of pain syndrome. Abstracts of reports. VI All-Russian Conference of Reflexo-therapists]. Moscow; 2012. Russian.

13. Тихая О.А. Оптимизация традиционных технологий восстановительной медицины: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2007. 18 с. / Tikhaya OA. Optimizatsiya traditsionnykh tekhnologiy vosstanovitel'noy meditsiny [Optimization of traditional technologies for restorative medicine] [dissertation]. Moscow; 2007. Russian.

14. Трэвелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. Т. 1: пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2005. 1192 с. / Trevell DG, Simons DG. Miofascial'nye boli i disfunktsii: Rukovodstvo po triggernym tochkam. T. 1: per. s angl. 2-e izd., pererab. i dop. [Myofascial Pain and Dysfunction: A Guide to Trigger Points. Vol. 1: trans. from English 2nd ed., Rev. and add.]. Moscow; 2005. Russian.

15. Хадарцев А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf> (дата обращения 06.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602 / Khadartsev AA, Agasarov LG. Nemedikamentoznoe lechenie dorsopatiy (obzor literatury) [Non-medicinal treatment of dorsopathies (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 06];1 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602.

#### Библиографическая ссылка:

Агасаров Л.Г., Саакян Э.С. Оптимизация локальной медикаментозной стимуляции при дорсопатиях // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 89–92. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-89-92.

#### Bibliographic reference:

Agasarov LG, Sahakyan ES. Optimizatsiya lokal'noy medikamentoznoy stimulyatsii pri dorsopatiyakh [Optimization of the local medical stimulation in the dorsopathy]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:89-92. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-89-92. Russian.

**АДСОРБЦИОННАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ХЛОРОФОРМНОГО ЭЛЮАТА ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЗЕЛЁНЫХ ГРЕЦКИХ ОРЕХОВ+ЛИСТЬЯ (*JUGLANS REGIA L.*, СЕМЕЙСТВО ОРЕХОВЫЕ – *JUGLANDACERE*)  
(Сообщение III)**

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

\* 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, 117198, Россия

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

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

**Аннотация. Цель исследования** – подробно изучить особенности химического состава хлороформного элюата этанольного экстракта с целью расширения спектра соединений к уже имеющимся в научной литературе по фитотерапии. **Материалы и методы исследования.** Методами колоночной адсорбционной жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентного анализа выполнено подробное исследование особенностей химического состава хлороформного элюата этанольного экстракта грецких орехов+листья. **Результаты и их обсуждение.** В составе данного элюата идентифицировано 80 индивидуальных соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, рассчитан структурно-групповой состав элюата, установлено присутствие в нем хлора, брома, йода, железа, никеля, марганца, кобальта. Особенностью состава хлороформного элюата является значительное содержание в нём эфиров фталевой кислоты при существенном доминировании – *Di-H-octylphthalata* – 68,13 (масс. % от элюата). Углеводороды представлены (масс. % от элюата): изоалканами и изоалкенами от C<sub>11</sub> до C<sub>29</sub> – 5,85; n-алканами и n-алкенами от C<sub>11</sub> до C<sub>54</sub> – 2,24; алкилпроизводными бензола – 0,79; циклоалканами – 0,04. Идентифицировано три представителя карбоновых кислот – 1,11; четыре – спиртов – 1,15; три-кетонов, по одному альдегиду – 0,13; фенолу – 0,09 (масс. % от элюата); азот-, серо-, и фосфорсодержащие органические соединения – 0,67. В образовании отдельных сложных эфиров участвовали: *Oxalic, Malonic, Isovaleric, Adipic, Pentafluoropropionic acid*; общее содержание данных эфиров – 2,57 (масс. % от элюата). Следует отметить полное отсутствие в хлороформном элюате стероидных соединений и гликозидов; присутствие последних было также нехарактерным и для n-гексанового и толуольного элюатов (сообщение I и II). Указанные выше особенности химического состава хлороформного элюата, в основном, преобладание в нём сложных эфиров фталевой кислоты, участие в их образовании моно- и дикарбоновых кислот типа: *Oxalic, Adipic, Malonic acid*; наличие *Tributyl phosphata, 2-Mercaptobenzothiazola, N,N-Dimethyldodecanamida, 1-Octadecanesulphonyl chlorida*; углеводов, замещенных хлором, бромом и йодом, и определяют основные направления фармакологического действия хлороформного элюата этанольного экстракта. **Заключение.** Основные направления фармакологического действия хлороформного элюата определяются различными по составу эфирами, углеводородами, особенно, алкенами и алкинами, а также замещенными хлором, бромом и йодом, азот-, серо- и фосфорсодержащими соединениями.

**Ключевые слова:** грецкий орех+листья, хлороформный элюат, этанольный экстракт, колоночная адсорбционная жидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия и рентгено-флуоресцентная спектроскопия, масс-спектры.

**ADSORPTION LIQUID CHROMATOGRAPHY OF THE CHLOROFORM ELUATE OF ETHANOL EXTRACT OF GREEN WALNUTS + LEAVES (*JUGLANS REGIA L.*, FAMILY NUT - *JUGLANDACERE*)  
(Report III)**

A.A. KHADARTSEV\*, G.T. SUKHIKH\*\*, V.V. PLATONOV\*\*\*, M.V. VOLOCHAEVA\*\*, V.A. DUNAEV\*, F.S. DATIEVA\*\*\*\*

\* Medical Institute, Tula State University, st. Boldina, house 128, Tula, 300012, Russia

\*\* FSBI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V. I. Kulakov,  
st. Oparina, 4, Moscow, 117198, Russia

\*\*\* LLC "Terraprominvest", st. Perekopskaya, 5b, Tula, 300045, Russia

\*\*\*\* IMBI of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,  
st. Pushkinskaya, 47, Vladikavkaz, rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia

**Abstract. The research purpose** is to study in detail the features of the chemical composition of the chloroform eluate ethanol extract in order to expand the spectrum of compounds to those already available in the scientific literature on phytotherapy. **Materials and research methods.** A detailed study of the characteristics of the chemical composition of the chloroform eluate ethanol extract of walnuts + leaves was carried out by methods of column adsorption liquid chromatography, gas chromatography-mass spectrometry and X-ray fluorescence analyzes. **Results and its discussion.** In the composition of this eluate, 80 individual compounds were identified, for which the quantitative content was determined. Mass spectra and structural formulas were obtained, the structure-group composition of the eluate was calculated, the presence of chlorine, bromine, iodine, iron, nickel, manganese, cobalt in it was established. A feature of the composition of the chloroform eluate is the significant content of phthalic acid esters in it with a significant dominance of *Di-H-octylphthalata* – 68.13 (wt.% of the eluate). Hydrocarbons are presented (wt.% of the eluate): isoalkanes and isoalkenes from C<sub>11</sub> to C<sub>29</sub> –

5.85; n-alkanes and n-alkenes from C<sub>11</sub> to C<sub>54</sub> – 2.24; alkyl derivatives of benzene – 0.79; cycloalkanes – 0.04. Three representatives of carboxylic acids have been identified – 1.11; four – alcohols – 1.15; tri-ketones, one aldehyde – 0.13; phenol – 0.09 (wt.% of the eluate); nitrogen-, sulfur-, and phosphorus-containing organic compounds - 0.67. The formation of individual esters involved: *Oxalic, Malonic, Isovaleric, Adipic, Pentafluoropropionic acid*; the total content of these esters is 2.57 (wt% of the eluate). It should be noted the complete absence of steroid compounds and glycosides in the chloroform eluate; the presence of the latter was also uncharacteristic for n-hexane and toluene eluates (reports I and II). The above-mentioned features of the chemical composition of the chloroform eluate, mainly, the predominance of phthalic acid esters in it, participation in their formation of mono- and dicarboxylic acids of the type: *Oxalic, Adipic, Malonic acid*; the presence of *Tributylphosphata, 2-Mercaptobenzothiazola, N, N-Dimethyldodecanamida, 1-Octadecanesulphonylchlorida*; hydrocarbons substituted with chlorine, bromine and iodine, and determine the main directions of the pharmacological action of the chloroform eluate ethanol extract. **Conclusions.** The main directions of the pharmacological action of the chloroform eluate are determined by ethers, hydrocarbons of different composition, especially alkenes and alkynes, as well as substituted with chlorine, bromine and iodine, nitrogen-, sulfur- and phosphorus-containing compounds.

**Keywords:** walnut + leaves, chloroform eluate, ethanol extract, liquid column adsorption chromatography, gas chromatography-mass spectrometry and X-ray fluorescence spectroscopy, mass spectra.

**Цель исследования** – подробно изучить особенности химического состава хлороформного элюата этанольного экстракта с целью расширения спектра соединений к уже имеющимся в научной литературе по фитотерапии с привлечением хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентной спектроскопии, выявить направления биохимических процессов, формирующих вещественный состав грецких орехов+листьев, определить направления фармакологического действия хлороформного элюата с учетом особенностей его химического состава, количественного содержания и структуры соединений.

Характеристика исходного сырья, его химический состав, фармакологическое действие, методика получения этанольного экстракта, его колоночная адсорбционная жидкостная хроматография, условия хромато-масс-спектрометрии даны [1].

**Результаты и их обсуждение.** Хроматограмма хлороформного элюата этанольного экстракта зеленых грецких орехов+листья приведена на рис.

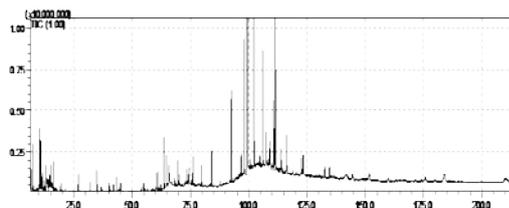


Рис. Хроматограмма

Перечень соединений идентифицированных соединений, их количественное содержание в элюате 1 даны в табл., которая была использована для расчета структурно-группового состава элюата.

Согласно данным табл. и структурно-группового состава основа хлороформного элюата определяется присутствием в нём 82,71 (масс. % от элюата) сложных эфиров, среди которых 80,14% эфиров фталевой кислоты (*Dibutyl phthalat, Di-n-octil phthalat, Didecan-2-yl phthalat, phthalic acid, di (Z-prooypentyl)ester и Phthalic acid, 5-methylex-2-yl pentadecyl ester*) также присутствуют: *Oxalic acid, isobutyl цценд ester, Malonic acid, dodecyl neopentyl ester, 2-Propyl-1-prntanol, pentafluoropropionat, Isovaleric acid, 2-benzamido-, ethyl ester, Adipic acid, 4-heptyl isobutyl ester* и др., на которые приходится – 2,57 (масс. % от элюата). Карбоновые

кислоты представлены – C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub>, при значительном содержании *n-Hexadecanoic и Octadecanoic acid*. Также незначительное число спиртов: *1-Hexadecen-1-ol, Trans-9, Benzyl и Behenic alcohol*, суммарное содержание которых – 1,15 (масс. % от элюата). Идентифицированы сложные структурные моно- и diketоны (*3-tert-Butyl-5-chloro-2-hydroxybenzophenon, octahydropyrano [3,2-6] pyridin-6-one, 7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro[5,6]deca-6,9-dien-2,8-dion*) в количестве – 0,50 (масс. % от элюата).

Таблица

Список соединений

1	6.627	0,15	<i>o-Xylene</i>
2	6.673	0,12	<i>p-Xylene</i>
3	7.430	0,42	<i>Benzene, 1,3-dimethyl-</i>
4	7.676	0,02	<i>Octane, 2,5,6-trimethyl-</i>
5	9.999	0,05	<i>3-tert-Butyl-5-chloro-2-hydroxybenzophenone</i>
6	10.160	0,76	<i>Phenylglyoxal</i>
7	10.355	0,06	<i>Heptane, 5-ethyl-2-methyl-</i>
8	10.770	0,36	<i>Cyclotetrasiloxane, octamethyl-</i>
9	11.270	0,06	<i>Benzene, 1,2,3-trimethyl-</i>
10	11.467	0,12	<i>Oxalic acid, isobutyl octyl ester</i>
11	12.261	0,08	<i>Malonic acid, dodecyl neopentyl ester</i>
12	13.126	0,29	<i>Benzyl alcohol</i>
13	13.514	0,04	<i>Benzene, (2-methyloctyl)-</i>
14	13.642	0,03	<i>Nonane, 4-methyl-5-propyl-</i>
15	13.820	0,1	<i>Hexane, 2,2,5,5-tetramethyl-</i>
16	14.057	0,1	<i>Tridecane, 6-methyl-</i>
17	14.211	0,09	<i>Decane, 2,4,6-trimethyl-</i>
18	14.543	0,11	<i>1-Octadecanesulphonyl chloride</i>
19	14.670	0,05	<i>Heptane, 2,3,4-trimethyl-</i>
20	14.763	0,07	<i>Oxalic acid, 2-ethylhexyl hexyl ester</i>
21	14.840	0,02	<i>Nonane, 4-methyl-</i>
22	14.953	0,14	<i>Dodecane, 2,6,10-trimethyl-</i>
23	15.068	0,17	<i>Undecane</i>
24	15.180	0,02	<i>2,3-Dimethyldecane</i>
25	15.264	0,03	<i>1-Undecene, 4-methyl-</i>
26	15.469	0,06	<i>Decane, 2,5,6-trimethyl-</i>
27	15.588	0,02	<i>Decane, 2,3,5,8-tetramethyl-</i>
28	15.770	0,02	<i>Undecane, 4-methyl-</i>
29	15.854	0,03	<i>2-Propyl-1-pentanol, pentafluoropropionate</i>
30	16.280	0,21	<i>Cyclopentasiloxane, decamethyl-</i>
31	19.095	0,04	<i>Cyclooctane, 1,4-dimethyl-, cis-</i>
32	19.554	0,08	<i>Decane, 2,9-dimethyl-</i>
33	26.931	0,21	<i>Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-</i>
34	31.849	0,09	<i>7-Tetradecene, (Z)-</i>
35	34.704	0,18	<i>Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-</i>
36	35.223	0,06	<i>Isovaleric acid, 2-benzamido-, ethyl ester</i>
37	40.192	0,12	<i>5-Octadecene, (E)-</i>
38	41.984	0,09	<i>Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-</i>
39	43.262	0,25	<i>Tributyl phosphate</i>
40	45.110	0,09	<i>Phenol, 2,4-di-t-butyl-6-nitro-</i>
41	54.992	0,11	<i>Cetene</i>

Продолжение таблицы

42	60.330	0,27	1-Hexadecanol
43	61.202	0,31	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione
44	63.677	0,81	Dibutyl phthalate
45	64.655	0,55	n-Hexadecanoic acid
46	65.547	0,27	Ethyl 14-methyl-hexadecanoate
47	65.663	0,21	2-Mercaptobenzothiazole
48	68.180	0,13	Adipic acid, 4-heptyl isobutyl ester
49	69.604	0,54	Hexadecen-1-ol, trans-9-
50	70.286	0,16	Octacosane
51	73.416	0,32	Methyl 9-cis,11-trans-octadecadienoate
52	73.814	0,13	cis-9-Hexadecenal
53	74.345	0,4	Octadecanoic acid
54	75.721	0,16	Eicosanoic acid
55	79.734	0,6	Tributyl acetylcitrate
56	87.777	0,13	Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-
57	92.553	2,18	Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl-
58	95.689	0,1	N,N-Dimethyldodecanamide
59	96.137	0,08	Tritetracontane
60	96.754	0,77	Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester
61	98.011	2,47	2-methyloctacosane
62	99.484	68,13	Di-n-octyl phthalate
63	100.747	0,4	Tetracontane
64	101.136	0,25	2-methylhexacosane
65	104.539	0,23	Nonacosane
66	104.909	0,31	Triacontane, 1-bromo-
67	105.339	0,14	Octahydropyrano[3,2-b]pyridin-6-one
68	108.551	0,16	1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, didecyl ester
69	108.783	0,17	Hexadecane, 1-iodo-
70	109.145	1,33	Phthalic acid, 5-methylhex-2-yl pentadecyl ester
71	109.820	0,2	Tetrapentacontane, 1,54-dibromo-
72	111.386	9,1	Didecan-2-yl phthalate
73	112.143	0,05	Behenic alcohol
74	113.857	0,62	Heptasiloxane, hexadecamethyl-
75	122.562	0,7	Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-
76	132.611	0,51	Tetrapentacontane
77	134.670	0,49	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
78	144.459	0,31	Tetrapentacontane
79	151.662	0,46	Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane
80	183.972	0,73	Acetic acid, 4,4a,6b,8a,11,11,12b,14a-octamethyl-3-oxodocosahydropicen-2-yl ester

Как и в случае н-гексанового (сообщение I) и толуольного (сообщение II) элюатов в хлороформном идентифицированы: *Tributyl phosphat*, *Z-Mercaptobenzothiazol*, *N,N-Dimethyldodecanamid* и *1-Octadecanesulphonyl Chlorid* – 0,67 (масс. % от элюата), являющиеся фрагментами сложных по структуре и узкоспецифичными по физиологического действию на живой организм алкалоидов и нуклеиновых кислот [5,6,9-12]. Альдегиды и фенолы представлены единичными соединениями типа: *cis-9-Hexadecenal* и *Phenol,2,4-ditret-butyl-6-nitro*.

Следует отметить, что хлороформ не десорбирует с поверхности кремнезёма стероидные соединения и гликозиды, наличие которых в составе хлороформного элюата не обнаружено.

Обобщение данных табл. и структурно-группового состава хлороформного элюата указывает на факт эффективности разделения этанольного экстракта, в котором селективно концентрируются, как и в случае н-гексанового и толуольного элюатов [7,8,10] сложные эфиры. При значительном доминировании эфиров фталевой кислоты, что является особенностью органической составляющей грецких орехов+листья. Следует считать, что именно данные эфиры в основном ответ-

ственны за специфический характер фармакологического действия хлороформного элюата в целом. Несомненно, определенный вклад в рассматриваемый процесс вносят углеводороды, содержащие в цепи двойные и тройные связи, а также хлор, бром и йод, выступающие в качестве заместителей атомов водорода в цепях углеводородов, являющиеся специфичными и высокоактивными катализаторами сложных биохимических процессов, протекающих в живом организме. Не следует исключать роль отдельных карбоновых кислот, особенно, непредельных, дикарбоновых, фенолов, азот-, серо- и фторсодержащих соединений, перечисленных выше.

#### Выводы:

1. Впервые с привлечением колоночной адсорбционной жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентной спектрометрии подробно изучен химический состав хлороформного элюата этанольного экстракта грецких орехов+листья. Идентифицировано 80 индивидуальных соединений, определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы.

2. Основу химического состава хлороформа элюата составляют различные сложные эфиры при преобладании эфиров фталевой кислоты; углеводороды от C<sub>9</sub>-C<sub>54</sub> – н- и изоалканы, алкены, алкины, циклоалканы и арены; незначительное содержание жирных предельных и ароматических карбоновых кислот, спиртов, кетонов; альдегиды и фенолы представлены по одному соединению; отсутствуют гликозиды и стеринны, но присутствуют отдельные структуры азот-, серо- и фторсодержащих соединений.

3. направления фармакологического действия хлороформного элюата определяются различными по составу эфирами, углеводородами, особенно, алкенами и алкинами, а также замещенными хлором, бромом и йодом, азот-, серо- и фосфорсодержащими соединениями.

#### Литература / References

1. Аслонова И.Ж., Кароматов И.Д., Тураева Н.И. Химический состав грецкого ореха // Биология и интегративная медицина. 2019. № 10 (38). С. 77–83 / Aslonova IZ, Karomatov ID, Turaeva NI. Himicheskij sostav greckogo oreha [Chemical composition of walnut]. Biologija i integrativnaja medicina. 2019;10(38):77-83. Russian.
2. Дайронас Ж.В. Сравнительный анализ эфирного масла листьев ореха грецкого, ореха серого и ореха чёрного // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 7. С. 16–20 / Dajronas ZhV. Sravnitel'nyj analiz jefirnogo masla list'ev oreha greckogo, oreha serogo i oreha chjornogo [Comparative analysis of essential oil of walnut leaves, gray walnut and black walnut]. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2015;7:16-20. Russian.
3. Лежава Д.И., Стреляева А.В., Сологова С.С., Кузнецов Р.М. Фармакогностическое изучение коры грецкого ореха и настойки, полученной из коры грецкого ореха. В сборнике: Актуальные вопросы фармакологии и клинической фармакологии. Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию фармацевтического факультета ДГМУ. Махачкала, 2020. С. 101–108 / Lezhava DI, Streljaeva AV, Sologova SS, Kuznecov RM.

Farmakognosticheskoe izuchenie kory greckogo oreha i nastojki, poluchennoj iz kory greckogo oreha [Pharmacognostic study of walnut bark and tincture obtained from walnut bark]. V sbornike: Aktual'nye voprosy farmacii, farmakologii i klinicheskoy farmakologii. Sbornik materialov vsrossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 20-letiju farmacevticheskogo fak-ta DGMU. Mahachkala; 2020. Russian.

4. Литвиненко А.А., Дайронас Ж.В., Жилина О.М. Фармакогно-стическое исследование ореха грецкого цветков. В сборнике: Разра-ботка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продук-ции. Сборник научных трудов. Пятигорск, 2020. С. 67–73 / Litvinenko AA, Dajronas ZhV, Zhilina OM. Farmakognosticheskoe issledo-vanie oreha greckogo cvetkov [Pharmacognostic study of walnut flowers]. V sbornike: Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii. Sbornik nauchnyh trudov. Pjatigorsk; 2020. Russian.

5. Литвиненко А.А., Мыкоц Л.П., Жилина О.М., Степанова Н.Н. Изучение адсорбционных свойств природных сорбентов, получен-ных из ореха грецкого (Juglans Regia L.). В сборнике: Беликовские чте-ния. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конферен-ции. Пятигорск: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2020. С. 223–230 / Litvinenko AA, Mykoc LP, Zhilina OM, Stepanova NN. Izuchenie adsorbciionnyh svojstv prirodnyh sorbentov, poluchennyh iz oreha greckogo (Juglans Regia L.) [Study of the adsorption properties of natural sorbents obtained from walnut (Juglans Regia L.)]. V sbornike: Belikovskie chtenija. Materialy VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Pjati-gorsk: Pjatigorskij mediko-farmaceuticheskij institut – filial FGBOU VO VolgGMU Minzdrava Rossii; 2020. Russian.

6. Малышева З.Г. Мелиоративная способность насаждений ореха грецкого и ореха черного накапливать тяжелые металлы в надземной фитомассе // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного универси-тета. 2015. № 106. С. 151–161 / Malysheva ZG. Meliorativnaja sposobnost' nasazhdenij oreha greckogo i oreha chernogo akumulirovat' tjazhelye metally v nadzemnoj fitomasse [Meliorative ability of walnut and black wal- nut plantings to accumulate heavy metals in aboveground phytomass]. Poli- tematicheskij setевой jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudar- stvennogo agrarnogo universiteta. 2015;106:151-61. Russian.

7. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Волочаева М.В., Датиева Ф.С., Дунаева И.В. Адсорбционная жидкостная хроматография н-гексано-вого элюата этанольного экстракта зелёного грецкого ореха и его ли- стьев (Juglas Regia L., семейство ореховые – Juglandaceae) (сообщение I) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-3.pdf> (дата обращения: 13.04.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-3 / Platonov VV, Khadartsev AA, Vo- lochaeva MV, Datieva FS, Dunaeva IV. Adsorbciionnaja zhidkostnaja hro- matografija n-geksanovogo jeljuata jetanol'nogo jekstrakta zeljonogo greckogo oreha i ego list'ev (Juglas Regia L., semejstvo orehovye – Juglan- daceae) (soobshhenie I) [Adsorption liquid chromatography of n-hexane eluate of ethanol extract of green walnut and its leaves (Juglas Regia L., Nut Family - Juglandaceae) (Report I)]. Journal of New Medical Techno- logies, e-edition. 2021 [cited 2021 Apr 13];2 [about 19 p.]. Russian. Avail- able from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-3

8. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Дунаева И.В., Сухих Г.Т., Воло- чаева М.В. Хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта зе- лёных грецких орехов и листьев (Juglans regia L., семейство ореховые - Juglandaceae) // Вестник новых медицинских технологий. Элек- тронное издание. 2020. № 4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-1.pdf> (дата обра- щения: 22.07.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16596 / Pla- tonov VV, Nadarcev AA, Dunaeva IV, Suhih GT, Volochaeva MV. Hromato-mass-spektrometrija jetanol'nogo jekstrakta zeljonyh greckih orehov i list'ev (Juglans regia L., semejstvo orehovye - Juglandaceae) [Chromato-mass spectrometry of ethanol extract of green walnuts and leaves (Juglans regia L., nut family-Juglandaceae)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologii. Jelektronnoe izdanie. 2020 [cited 2020 Jul 22];4 [about 22 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16596

9. Стреляева А.В., Лежава Д.И., Луферов А.Н., Карташова Н.В., Кузнецов Р.М., Поддубиков А.В., Сидоров Н.Г. Стандартизация настоек матричной гомеопатической из плодов грецкого ореха в стадии молочно-восковой зрелости. В сборнике: Гомеопатический ежегодник - 2019. Сборник материалов XXIX научно-практической конференции. Москва, 2019. С. 209–211 / Streljaeva AV, Lezhava DI, Luferov AN, Kartashova NV, Kuznecov RM, Poddubikov AV, Sidorov NG. Standartizacija nastojki matrichnoj gomeopaticheskoy iz plodov greckogo oreha v stadii molochno-voskovoj zrelosti [Standardization of matrix ho- meopathic tincture from walnut fruits at the stage of milk-wax maturity]. V sbornike: Gomeopaticheskij ezhegodnik - 2019. Sbornik materialov XXIX nauchno-prakticheskoy konferencii. Moscow; 2019. Russian.

10. Сухих Г.Т., Датиева Ф.С., Платонов В.В., Волочаева М.В., Дунаев В.А. Адсорбционная жидкостная хроматография толу- ольного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+ли- стья (Juglans regia L., семейство ореховые Juglandaceae) (сообщение II) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-5.pdf> (дата обращения: 07.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-5 / Sukhikh GT, Datieva FS, Pla- tonov VV, Volochaeva MV, Dunaev VA. Adsorbciionnaja zhidkostnaja hro- matografija toluol'nogo jeljuata jetanol'nogo jekstrakta zeljonyh greckih orehov+list'ja (Juglans regia L., semejstvo orehovye Juglandaceae) (soob- shhenie II) [Absorption liquid chromatography of toluene elute ethanol green walnut extract + leaves (Juglans Regia L., Juglandaceae nut family) (report II)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 07];3 [about 23 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-5

11. Чу Э., Де Вита-младший В. Химиотерапия злокачествен- ных новообразований / Пер. с англ. М., «Практика», 2009. 445 с. / Chu Je, De Vita-mldshij V. Himioterapija zlokachestvennyh novoobra- zovanij [Chemotherapy of malignant tumors]. Per. s angl. Moscow; «Prak- tika»; 2009. Russian.

12. Naumova N.L., Kameneva K.S., Shevieva K.V. About the pos- sibility of modifying the recipe of "fitness" buckwheat bread by using wal- nut flour // Современная наука и инновации. 2020. № 2 (30). С. 66–72 / Naumova NL, Kameneva KS, Shevieva KV. About the possibility of mod- ifying the recipe of "fitness" buckwheat bread by using walnut flour. Sov- remennaja nauka i innovacii. 2020;2(30):66-72.

#### Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Волочаева М.В., Дунаев В.А., Датиева Ф.С. Адсорбционная жидкостная хроматография хлороформного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья (Juglans Regia L., семейство ореховые – Juglandacere) (сообщение III) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 93–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96.

#### Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Sukhikh GT, Platonov VV, Volochaeva MV, Dunaev VA, Datieva FS. Adsorbtsionnaya zhidkostnaya khromatografiya khloroformnogo elyuata etanol'nogo ekstrakta zelenykh gretskikh orekhov+list'ya (Juglans Regia L., semejstvo orekhovye – Juglan- dacere) (soobshchenie III) [Adsorption liquid chromatography of the chloroform eluate of ethanol extract of green walnces nuts + leaves (juglans regia L., family nut - juglandacere) (Report III)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:93-96. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96. Russian.

**Раздел III**

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)**

**Section III**

**PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)**

УДК: 616-006.487-037

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-97-102

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА НЕЙРОБЛАСТОМЫ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ПАРАМЕТРОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

М.Я. ЯДГАРОВ\*, Т.В. ШАМАНСКАЯ\*, Д.Ю. КАЧАНОВ\*, Ч. КАЙЛАШ\*, Ю.Н. ЛИКАРЬ\*, Н.В. МАТВЕЕВ\*\*, С.П. ЩЕЛЬКАЛИНА\*\*

\*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, 117198, Россия, e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru  
 \*\*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия, e-mail: svetlanath@gmail.com

**Аннотация. Цель исследования** – разработка алгоритмов, позволяющих на основе анализа параметров однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и данных лабораторного контроля делать вывод о возможном гистологическом типе нейробластомы. **Материалы и методы исследования.** В ходе ретроспективного исследования, включающего 96 пациентов с первичной нейробластомой, был проведен анализ количественных параметров оценки интенсивности накопления радиофармпрепарата метайодбензилгуанидина в опухоли, а также лабораторных параметров: нейроспецифической эналазы, лактатдегидрогеназы и ферритина. По результатам гистологического исследования сформировано 3 группы: 1) пациенты с недифференцированной нейробластомой (N=54), 2) пациенты с ганглионейробластомой (N=28) и 3) пациенты с высокодифференцированной ганглионейромой (N=14). **Результаты и их обсуждение.** Выявлены статистически значимые различия в значениях параметров накопления радиофармпрепарата и уровне нейроспецифической эналазы между всеми исследуемыми группами; в свою очередь, значения медиан параметров лактатдегидрогеназы и ферритина, по результатам анализа, значимо не отличаются. На основании результатов проведенного анализа сделан вывод о высоком качестве как параметров накопления радиофармпрепарата, так и нейроспецифической эналазы в качестве классификаторов для дифференциальной диагностики опухолевого типа. Для значений параметров у каждого опухолевого типа рассчитаны эмпирические плотности вероятности и подобраны уравнения, описывающие их. Кроме того, построены решающие правила с использованием логистической регрессии, и получены сходные высокие значения чувствительности (более 85%) и специфичности (более 75%) разработанных моделей. **Заключение.** Методика неинвазивного определения гистологического варианта совместно с дополнительными данными может иметь важное клиническое значение для выбора тактики ведения пациентов. Итогом исследования стала разработка и программная реализация алгоритмов неинвазивной дифференциальной диагностики опухолевого типа нейробластомы. Разработанное программное обеспечение зарегистрировано для использования в практической медицине.

**Ключевые слова:** нейробластома,  $SUV_{max}$ ,  $I^{25}MIBG$ , гистологический тип, решающие правила.

**DEVELOPMENT OF ALGORITHMS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF HISTOLOGICAL TYPE OF NEUROBLASTOMA BASED ON COMPUTER ANALYSIS OF PARAMETERS OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL STUDIES**

M.Y. YADGAROV\*, T.V. SHAMANSKAYA\*, D.YU. KACHANOV\*, CH. KAILASH\*, YU.N. LIKAR\*, N.V. MATVEEV\*\*, S.P. SHCHELYKALINA\*\*

\*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric, Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samory Mashela Str., Moscow, 117198, Russia, e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru  
 \*\*Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia, e-mail: svetlanath@gmail.com

**Abstract. The research purpose** is to develop algorithms for the analysis of the parameters of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography and laboratory control data to determine a histological type of neuroblastoma. **Materials and methods.** In the course of a retrospective study, which included 96 patients with primary neuroblastoma, the quantitative parameters were analyzed to assess the intensity of the accumulation of radiopharmaceutical M-iodbenzylguanidin in the tumor, as well

as laboratory parameters: neurospecific enolase, lactate dehydrogenase and ferritin. Based on the results of histological examination, 3 groups were formed: 1) patients with undifferentiated neuroblastoma ( $N=54$ ), 2) patients with ganglioneuroblastoma ( $N=28$ ) and 3) patients with highly differentiated ganglioneuroma ( $N=14$ ). **Results.** There were revealed statistically significant differences in the values of the parameters of the accumulation of radiopharmaceutical and neurospecific enolase between all the studied groups; in turn, the values of the median parameters of lactate dehydrogenase and ferritin, according to the results of the analysis, do not differ significantly. Based on the results of the performed analysis, it was concluded that the parameters of accumulation of radiopharmaceutical and neurospecific enolase are of high quality as classifiers for differential diagnosis of tumor type. For the values of those parameters for each tumor type empirical probability densities were calculated and equations were selected that describe them. In addition, decision rules were constructed using logistic regression, and similar high values of sensitivity (over 85%) and specificity (over 75%) of the developed models were obtained. **Conclusions.** The technique of non-invasive determination of the histological type, together with additional data may be of great clinical importance for the choice of the tactics of patient management. The result of the study is the development and software implementation of algorithms for non-invasive differential diagnosis of the tumor type of neuroblastoma. The developed software is registered for use in practical medicine.

**Keywords:** neuroblastoma,  $SUV_{max}$ ,  $I^{123}MIBG$ , histological type, decision rules.

**Введение.** На сегодняшний день разработана классификация нейробластомы по гистологическому типу с учетом степени дифференцировки, согласно которой выделяют недифференцированную нейробластому, ганглионейробластому и высокодифференцированную ганглионейрому [10]. Показано наличие прогностической значимости данной классификации, что обуславливает важность определения гистологического типа нейробластомы [7,9,11]. В соответствии с классификацией пациентов с нейробластомой по группам риска, согласно критериям Международной классификации нейробластомы по группам риска (*International Neuroblastoma Risk Group, INRG*), на отнесение пациента к определенной группе риска (и, соответственно, на прогноз нейробластомы), помимо гистологического типа влияют и другие факторы: возраст, наличие амплификации *N-MYC* онкогена, делеция 1-*p* хромосомы, а также плоидность клеток опухоли [3]. Все перечисленные факторы (за исключением возраста) могут быть оценены лишь по результатам биопсии. В отечественных и зарубежных исследованиях показана взаимосвязь между уменьшением степени дифференцировки нейробластомы (ухудшением прогноза) и увеличением уровней некоторых параметров, которые можно измерять неинвазивно: количественного показателя интенсивности накопления *метайодбензилгуанидина* ( $I^{123}MIBG$ ) в опухоли по отношению к печени, определяемого по результатам *однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией* (ОФЭКТ/КТ) – *TLCR* (*tumor to liver count rate ratio*), а также параметров лабораторного контроля – *нейроспецифической энлазы* (НСЭ), *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), ферритина [1,5,6,8]. Таким образом, клинически значимой задачей, с точки зрения прогнозирования риска, является возможность определения гистологического типа нейробластомы с использованием параметров, измеряемых неинвазивно. В настоящее время появилась принципиальная возможность использования для анализа полуколичественного параметра  $SUV_{max}$  (*максимальный стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата в опухоли, standardized uptake value*), получаемого по результатам ОФЭКТ с  $I^{123}MIBG$  с учетом концентрации радиофармпрепарата, введенной

активности и веса пациента, и не зависящего от индивидуальных особенностей накопления радиофармпрепарата в печени (в отличие от *TLCR*); в настоящее время данный параметр нашел широкое применение в *позитрон-эмиссионной томографии* (ПЭТ) [4].

Единственным способом достоверно определять гистологический тип опухоли является биопсия с последующим стадированием согласно критериям международной классификации *INPC* (*International Neuroblastoma Pathology Committee*) [10]. Тем не менее, биопсия проводится под анестезией и является инвазивной процедурой, которая может сопровождаться развитием нежелательных последствий, а получение результатов гистологического исследования занимает определенное время. Методика неинвазивного определения гистологического варианта совместно с дополнительными клиническими и визуализационными данными *компьютерной томографии* (КТ) и *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) при нейрогенных опухолях у детей может иметь важное клиническое значение для выбора тактики ведения пациентов (биопсия, расширенная операция, полихимиотерапия) [1]. Поэтому разработка алгоритмов, в том числе на основе решающих правил, для неинвазивной дифференциальной диагностики гистологического типа нейробластомы на основе анализа параметров лабораторного контроля и параметров количественной оценки накопления  $I^{123}MIBG$  в ОФЭКТ/КТ может иметь определенное клиническое значение.

**Цель исследования** – разработать алгоритмы, позволяющие на основании анализа параметров ОФЭКТ/КТ и лабораторного контроля делать вывод о возможном гистологическом типе нейробластомы.

**Задачи:** 1) Оценить связь между гистологическим типом опухоли и изменением параметров интенсивности накопления радиофармпрепарата (*TLCR*,  $SUV_{max}$ ) и уровня лабораторных показателей (НСЭ, ЛДГ, ферритина) и исследовать диагностическую значимость изменений параметров ОФЭКТ/КТ и лабораторного контроля с целью уменьшения признаков пространства, используемого при разработке алгоритмов; 2) Разработать алгоритмы, в т.ч. с построением решающих правил, позволяющие на основании данных

ОФЭКТ/КТ и лабораторного контроля оценивать гистологический тип нейроblastомы; 3) Разработать программное обеспечение для автоматизации процесса оценки гистологического типа нейроblastомы.

**Материалы и методы исследования.** Исследование носило ретроспективный характер, использованы данные ОФЭКТ/КТ и лабораторного контроля пациентов, проходивших лечение нейроblastомы в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ в период 2013-2019 гг.: всего 96 пациентов в возрасте 0,5-18 лет, среди которых 59 мальчиков и 37 девочек: пациенты с *недифференцированной нейроblastомой* (НБ,  $N=54$ ), с *ганглионейроblastомой* (ГНБ,  $N=28$ ) и с *высокодифференцированной ганглионейромой* (ГН,  $N=14$ ). Медиана возраста в группе НБ составила 40 месяцев [ $Q1=28$ ,  $Q3=54$ ], в группе ГНБ: 92 месяца [73; 116], в группе ГН: 106 месяцев [98; 123].

Всем пациентам спустя 24 часа после введения радиофармпрепарата выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией с  $^{123}\text{I}$ -MIBG на двухдетекторной гамма-камере *Discovery 670* (GE Healthcare, USA) с использованием стандартных протоколов. Кроме того, всем пациентам проведена биопсия опухоли с целью определения ее гистологического варианта согласно критериям международной классификации *INPC* [10], а также определены уровни нейроспецифической энтолазы, лактатдегидрогеназы и ферритина по результатам лабораторного исследования венозной крови.

Статистические методы. Для оценки характера распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка, описание количественных признаков проводилось с помощью медианы и квартилей в виде *Me* [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Сравнение трех групп пациентов по количественным параметрам проводилось с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с критическим значением  $p$  равным 0,05. Парное множественное сравнение по количественным параметрам проводилось с помощью *U*-критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения с критическим значением  $p$  равным 0,017. Для оценки информативности исследуемых параметров и диагностической значимости их изменений для дифференциальной диагностики опухолевого типа использовалась оценка параметра *AUC* (площадь под *ROC*-кривой) в *ROC*-анализе. Для оценки информативности исследуемых параметров и диагностической значимости их изменений для дифференциальной диагностики гистологического типа опухоли использовался *ROC*-анализ. С помощью регрессионного анализа были подобраны уравнения кривых эмпирических плотностей вероятностей. Для построения решающего правила, определяющего наиболее благоприятный с точки зрения прогноза гистологический тип (ГН), использовали логистическую регрессию с пошаговым включением параметров.

Программные средства. Реконструкцию и анализ полученных совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений с целью расчета параметров *TLCRR* и *SUV<sub>max</sub>*, выполняли на рабочей станции *HERMES Medical Imaging suite* (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden). Для накопления данных, а также проведения предварительных расчетов использовалась программа *MS EXCEL 2016*. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью скриптов на языке программирования «R». Программное средство «Система неинвазивной диагностики опухолевого типа нейроblastомы» реализовано на языке *C#* в программной среде *Microsoft Visual Studio 2019*.

**Результаты и их обсуждение.** Для оценки связи между гистологическим типом опухоли и изменением параметров *TLCRR*, *SUV<sub>max</sub>*, *НСЭ*, *ЛДГ* и концентрации ферритина проведено сравнение трех групп пациентов по перечисленным количественным параметрам. По результатам анализа выделено 3 параметра, по которым статистически значимые различия обнаружены во всех трех парах сравнений: *TLCRR*, *SUV<sub>max</sub>* и *НСЭ* (табл. 1). Для параметра *ЛДГ* и концентрации ферритина не выявлено статистически значимых различий в исследуемых группах, в связи с чем их использование для построения алгоритмов дифференциальной диагностики опухолевого типа нейроblastомы признано нецелесообразным.

Таблица 1

Сравнение значений параметров *TLCRR*, *SUV<sub>max</sub>*, *НСЭ*, *ЛДГ* и концентрации ферритина в трёх группах пациентов с различным гистологическим типом нейроblastомы

Группа	<i>TLCRR</i>	<i>SUV<sub>max</sub></i>	<i>НСЭ</i> , нг/мл	<i>ЛДГ</i> , ед/л	Ферритин, мкг/л
НБ	5,1 [4,0; 6,9]	6,8 [5,3; 9,2]	42,0 [27,5; 93,6]	336 [261; 456]	130 [34; 222]
ГНБ	2,4 [1,3; 3,5]	2,8 [1,8; 3,8]	23,0 [20,24; 28,7]	259 [223; 368]	29 [17; 50]
ГН	1,1 [0,8; 1,8]	1,6 [0,8; 2,2]	18,6 [18,0; 25,0]	279 [220; 490]	35 [18; 101]
Межгрупповое сравнение <sup>1</sup>	<i>H</i> : 41,62 <i>df</i> : 2 <i>p</i> : 0,000*	<i>H</i> : 54,45 <i>df</i> : 2 <i>p</i> : 0,000*	<i>H</i> : 18,52 <i>df</i> : 2 <i>p</i> : 0,000*	<i>H</i> : 2,34 <i>df</i> : 2 <i>p</i> : 0,310	<i>H</i> : 2,75 <i>df</i> : 2 <i>p</i> : 0,253
Попарные сравнения <sup>2</sup>	НБ, ГНБ	<i>U</i> : 188,5 <i>p</i> : 0,000*	<i>U</i> : 103,5 <i>p</i> : 0,000*	<i>U</i> : 117,0 <i>p</i> : 0,002*	<i>U</i> : 218,5 <i>p</i> : 0,160
	НБ, ГН	<i>U</i> : 96,5 <i>p</i> : 0,000*	<i>U</i> : 45,0 <i>p</i> : 0,000*	<i>U</i> : 69,5 <i>p</i> : 0,001*	<i>U</i> : 86,5 <i>p</i> : 0,359
	ГНБ, ГН	<i>U</i> : 99,0 <i>p</i> : 0,009*	<i>U</i> : 106,5 <i>p</i> : 0,016*	<i>U</i> : 82,0 <i>p</i> : 0,015*	<i>U</i> : 61,0 <i>p</i> : 0,929
	ГНБ, ГН	<i>U</i> : 160,0 <i>p</i> : 0,155	<i>U</i> : 37,0 <i>p</i> : 0,270	<i>U</i> : 28,0 <i>p</i> : 0,885	

Примечание: <sup>1</sup> – Использовался критерий Краскела-Уоллиса, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Указана статистика критерия (*H*), уровень значимости ( $p$ ) и число степеней свободы (*df*). <sup>2</sup> – Использовался критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,017$ . Указана статистика критерия (*U*) и уровень значимости. \* – есть статистически значимые различия, НБ – нейроblastома, ГНБ – ганглионейроblastома, ГН – ганглионейрома. Описание данных приводится в форме *Me* [ $1Q$ ;  $3Q$ ]

При формировании алгоритмов дифференциальной диагностики гистологического типа нейроblastомы, с точки зрения дальнейшей оценки рисков

для пациента, наибольший интерес представляет отделение группы пациентов с дифференцированными опухолями (ГН) от двух других групп пациентов, для которых характерно наличие опухолей с недифференцированными клетками (НБ, ГНБ).

Наличие у пациента недифференцированного варианта опухоли может повлиять на принятие решения врачами в сторону раннего выполнения биопсии опухоли и проведения неoadъювантной терапии, а указание на наличие ГН может склонить врачей к выполнению резекции [1]. Для дальнейшего отбора параметров и построения алгоритмов разделения двух групп пациентов была проведена оценка информативности исследуемых параметров по результатам анализа площадей под ROC-кривыми. Было обнаружено, что все три параметра обладают сравнимой информативностью:  $AUC_{SUV_{max}} = 0,926$  (95% ДИ 0,822; 1,000),  $AUC_{TLCRR} = 0,898$  (95% ДИ 0,780; 1,000),  $AUC_{НСЭ} = 0,824$  (95% ДИ 0,717; 1,000).

Для построения алгоритмов с целью разделения пациентов на две группы рассчитаны эмпирические уравнения плотности вероятности (плотности распределения) для 3 выбранных параметров, а также рассчитаны параметры чувствительности и специфичности (табл. 2).

Таблица 2

**Уравнения плотности вероятности выбранных переменных для моделей, разделяющих пациентов с дифференцированными опухолями (ГН) от двух других групп (НБ, ГНБ), и их чувствительность и специфичность**

Независимые переменные	Уравнение плотности распределения <sup>1</sup>	Чувствительность <sup>2</sup> (95% ДИ*)	Специфичность <sup>2</sup> (95% ДИ*)
$SUV_{max}$	$Y = 0,206 + 34,494/X;$ $X \in [0; 6]$ $Y(X) = 0$ при $X > 6$	85% (72%; 94%)	86% (69%; 92%)
$TLCRR$	$Y = -3,280 + 36,619/X;$ $X \in [0; 6]$ $Y(X) = 0$ при $X > 6$	80% (67%; 92%)	85% (67%; 96%)
$НСЭ$	$Y = -6,427 + 580,43/X;$ $X \in [5; 20]$ $\begin{cases} Y(X) = 100 & \text{при } X < 5 \\ Y(X) = 0 & \text{при } X > 20 \end{cases}$	75% (62%; 87%)	68% (58%; 91%)

Примечание: <sup>1</sup> – Y: вероятность, что у данного пациента ганглионейрома (благоприятный прогноз); X: значения параметра. <sup>2</sup> – Чувствительность и специфичность рассчитаны для критерия диагностики ГН “Y>50%”.  
\* – доверительный интервал

Значения скорректированного коэффициента детерминации (*R square*) для построенных уравнений плотностей вероятности переменных  $SUV_{max}$ ,  $TLCRR$  и  $НСЭ$  составили 0,832, 0,942 и 0,966 соответственно. Выбранная точка отсечения (*cut-off value*) составляет 50% (в случае, если рассчитанное значение Y составляет более 50%, формируется заключение о наличии у пациента дифференцированной ганглионейромы).

В результате проверки оказалось, что значение чувствительности и специфичности модели на основе параметра  $SUV_{max}$  несколько выше, чем у моделей других параметров; тем не менее, значения чувствительности и специфичности для построенных моделей статистически значимо не различаются, в связи с чем возможно использование всех трех моделей для формирования дифференциального заключения. Однако на наш взгляд, применение параметра  $SUV_{max}$  является предпочтительным, так как помимо простоты оценки накопления радиофармпрепарата в опухолевой ткани расчет этого параметра не зависит от накопления в печени, что может быть важно для пациентов с метастатическим поражением печени.

Для построения другого алгоритма разделения пациентов на две группы сформированы решающие правила на основе бинарной логистической регрессии. В результате разработки решающего правила построена логистическая модель с включением всех трех параметров (формула 1):

$$F(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}, Z = 1,541 - 0,31 * SUV_{max} - 0,269 * TLCRR - 0,063 * NSE, \quad (1)$$

где:  $F(z)$  – вероятность наличия у пациента ГН (благоприятный прогноз).

Построенная модель оценивается как обладающая отличной дискриминационной способностью:  $AUC=0,825$  (95% ДИ 0,769; 0,975). Точка отсечения (*cut-off value*) выбрана равной 29% основе поиска оптимального баланса показателей чувствительности и специфичности – путем нахождения максимума суммы показателей чувствительности и специфичности в ROC-анализе (в случае, если рассчитанная величина  $F(z)$  превышает 0,29, делается вывод о вероятном наличии у пациента ГН). Чувствительность и специфичность решающего правила для разделения пациентов на две группы составляют 89% (95% ДИ 76%; 94%) и 77% (95% ДИ 63%; 92%) соответственно.

Тем не менее, с учетом количества пациентов в группе ГН, не рекомендуется использовать логистическую модель с включением всех трех параметров. В качестве основы для другого решающего правила была выбрана логистическая модель с условным пошаговым включением параметров (формула 2):

$$F(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}, Z = -0,871 * SUV_{max} + 1,081, \quad (2)$$

где:  $F(z)$  – вероятность наличия у пациента ГН (благоприятный прогноз).

В результате модель включала один параметр –  $SUV_{max}$ . Построенная модель оценивается как обладающая отличной дискриминационной способностью:  $AUC=0,889$  (95% ДИ 0,805; 0,973). Точка отсечения также выбрана равной 29%. Чувствительность и специфичность решающего правила составляют 85% (95% ДИ 71%; 98%) и 84% (95% ДИ 69%; 95%) соответственно.

Построенные решающие правила, как с включением трех параметров, так и с включением только параметра  $SUV_{max}$ , с той же эффективностью позволяют

разделять пациентов на две группы (пациенты с дифференцированными опухолями (ГН) и пациенты с опухолями с недифференцированными клетками (НБ, ГНБ)), что и построенные модели на основе уравнений плотностей вероятности для каждого параметра.

Для прикладной реализации разработанных алгоритмов дифференциального заключения о гистологическом типе нейробластомы разработано и зарегистрировано программное средство для ЭВМ «Система неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы» [2]. Программа позволяет вводить информацию о пациенте, необходимую для его идентификации и применения разработанных алгоритмов. По результатам расчета эмпирических уравнений плотностей вероятности, а также логистической функции, на основании введенных данных программа формирует и обосновывает заключение о наиболее вероятном гистологическом типе опухоли.

Идея неинвазивного определения гистологического варианта нейробластомы не нова, однако главной проблемой ее реализации является сложность объективной интерпретации накопления радиофармпрепарата (РФП) в опухоли [8]. В отдельных исследованиях была показана взаимосвязь гистологического типа нейробластомы и уровня накопления РФП, а также возможная связь параметра НСЭ со степенью дифференцировки опухоли [1,5,6,8]. Однако впервые совместный анализ параметров инструментальной и лабораторной диагностики нейробластомы с позиции прогнозирования гистологического типа нейробластомы был проведен именно в настоящем исследовании. Проблема объективизации оценки накопления РФП была решена нами с использованием параметра  $SUV_{max}$ , уровень которого не зависит от наличия патологических образований в печени, в отличие от параметра  $TLCRR$ . Возможность использования параметра  $SUV_{max}$  в ОФЭКТ/КТ появилась совсем недавно с появлением более совершенного программного обеспечения для анализа. Еще одной особенностью настоящего исследования является относительно большой объем выборки, с учетом низкой распространенности нейробластомы в популяции, что повышает качество статистического анализа, и, соответственно, прогностических моделей. Ретроспективный анализ, однако, имеет и недостатки – в частности, возможность возникновения «смещения выборки, *selection bias*».

Сама возможность прогнозирования гистологического типа важна с клинической точки зрения, так как может повлиять на принятие решения врачами-онкологами. Преимуществом в сравнении с биопсией является отсутствие необходимости в проведении анестезиологического пособия, а также возможность оценки гистологического типа на основании анализа всей опухоли, в то время как биопсия, выполненная из одного-нескольких участков, не всегда способна

предоставить объективную и полноценную информацию о всей структуре опухоли. Предложенное программное обеспечение и алгоритмы неинвазивного определения гистологического типа нейробластомы, совместно с данными инструментальных и лабораторных исследований, может иметь клиническое значение для оптимизации тактики ведения пациентов с нейрогенными опухолями.

**Заключение.** Показана принципиальная возможность использования количественных параметров накопления  $I^{123}MIBG$  ( $SUV_{max}$ ,  $TLCRR$ ) и показателя НСЭ для неинвазивного определения опухолевого типа нейробластомы. По результатам оценки ROC-кривых определена высокая дискриминационная способность параметров  $SUV_{max}$ ,  $TLCRR$  и НСЭ, и, следовательно, их высокая диагностическая значимость. Разработаны три алгоритма на основе анализа эмпирических кривых плотностей вероятности выбранных параметров и два алгоритма на основе логистической модели с использованием бинарной логистической регрессии. Все алгоритмы показали высокие значения чувствительности (более 85%) и специфичности (более 75%). Разработано программное средство «Система неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы», которое может быть использовано для формирования дифференциального заключения об опухолевом типе нейробластомы у детей, что может иметь большое клиническое значение.

#### Литература / References

1. Кайлаш А., Киреева Е.Д., Вдовина И.С., Ядгаров М.Я., Шаманская Т.В., Рошин В.Ю., Ликарь Ю.Н. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейрогенными опухолями по накоплению  $^{123}I$ -МИБГ с использованием полуквантитативной и количественной оценок // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 19, № 1. С. 68–78 / Kaylash A, Kireeva ED, Vdovina IS, Yadgarov MYa, Shamanskaya TV, Roshchin VYu, Likar' YuN. Neinvazivnoye opredeleniye neblagopriyatnogo gistologicheskogo varianta u detey s neyrogennymi opukholyami po nakopleniyu  $^{123}I$ -MYBG s ispol'zovaniem polukolichestvennoy i kolichestvennoy otsenok [Noninvasive determination of an unfavorable histological variant in children with neurogenic tumours based on the accumulation of  $^{123}I$ -MIBG using semi-quantitative and quantitative assessments]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2020;19(1):68-78. Russian.
2. Ядгаров М.Я., Качанов Д.Ю., Киреева Е.Д., Шаманская Т.В., Щелькалина С.П., Ликарь Ю.Н. Система неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, рег. №2020610382 от 13.01.2020. М.: Роспатент, 2020 / Yadgarov MYa, Kachanov DYu, Kireeva ED, Shchelykalina SP, Likar' YuN. Sistema neinvazivnoy diagnostiki opukholevogo tipa neyroblastomy. Svide-tel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM, reg. №2020610382 от 13.01.2020 [The system of non-invasive diagnosis of neuroblastoma tumor type. Certificate of state registration of the computer program, reg. no. 2020610382 of 13.01.2020]. Moscow: Rospatent; 2020. Russian.
3. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Mosseri V. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report // *Journal of clinical oncology*. 2009. Vol. 27, № 2. P. 289 / Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Mosseri V. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(2):289.
4. Dhull V.S., Sharma P., Patel C., Kundu P., Agarwala S., Bakhshi S., Kumar R. Diagnostic value of  $^{18}F$ -FDG PET/CT in paediatric neu-

roblastoma: comparison with 131I-MIBG scintigraphy // Nuclear medicine communications. 2015. Vol. 36, № 10. P. 1007–1013 / Dhull VS, Sharma P, Patel C, Kundu P, Agarwala S, Bakshi S, Kumar R. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in paediatric neuroblastoma: comparison with 131I-MIBG scintigraphy. Nuclear medicine communications. 2015;36(10):1007-13.

5. Fendler W.P., Melzer H.I., Walz C., von Schweinitz D., Coppentrath E., Schmid I. Pflugger, High 123 I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2015. Vol. 40, № 11. P. 1701–1710 / Fendler WP, Melzer HI, Walz C, von Schweinitz D, Coppentrath E, Schmid I. Pflugger, High 123 I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2015;40(11):1701-10.

6. Fendler W.P., Wenter V., Thornton H.I., Ilhan H., von Schweinitz D., Coppentrath E., Pflugger T. Combined scintigraphy and tumor marker analysis predicts unfavourable histopathology of neuroblastic tumors with high accuracy // PloS one. 2015. Vol. 10, № 7. P. e0132809 / Fendler WP, Wenter V, Thornton HI, Ilhan H, von Schweinitz D, Coppentrath E, Pflugger T. Combined scintigraphy and tumor marker analysis predicts unfavourable histopathology of neuroblastic tumors with high accuracy. PloS one. 2015;10(7):e0132809.

7. Peuchmaur M., d'Amore E.S., Joshi V.V., Hata J.I., Roald B., Dehner L.P., Shimada H. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular // Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2003. Vol. 98, № 10. P. 2274–2281 / Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata JI, Roald B, Dehner LP, Shimada H. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2003;98(10):2274-81.

8. Rogasch J.M., Hundsdoerfer P., Furth C., Wedel F., Hofheinz F., Krüger P.C., SCHATKA I. Individualized risk assessment in neuroblastoma:

does the tumoral metabolic activity on 123 I-MIBG SPECT predict the outcome? // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2017. Vol. 44, № 13. P. 2203–2212 / Rogasch JM, Hundsdoerfer P, Furth C, Wedel F, Hofheinz F, Krüger PC, SCHATKA I. Individualized risk assessment in neuroblastoma: does the tumoral metabolic activity on 123 I-MIBG SPECT predict the outcome?. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2017;44(13):2203-12.

9. Sano H., Bonadio J., Gerbing R.B., London W.B., Matthay K.K., Lukens J.N., Shimada H. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age // European journal of cancer. 2006. Vol. 42, № 8. P. 1113–1119 / Sano H, Bonadio J, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Lukens JN, Shimada H. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age. European journal of cancer. 2006;42(8):1113-9.

10. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J.I., Joshi V.V., Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee // Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1999. Vol. 86, № 2. P. 349–363 / Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata JI, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1999;86(2):349-63.

11. Shimada H., Umehara S., Monobe Y., Hachitanda Y., Nakagawa A., Goto S., Matthay K.K. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group // Cancer. 2001. Vol. 92, № 9. P. 2451–2461 / Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, Matthay KK. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. Cancer. 2001;92(9):2451-61.

#### Библиографическая ссылка:

Ядгаров М.Я., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Кайлаш Ч., Ликарь Ю.Н., Матвеев Н.В., Щелькалина С.П. Разработка алгоритмов для дифференциальной диагностики гистологического типа нейробластомы на основе компьютерного анализа параметров лабораторных и инструментальных исследований // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 97–102. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-97-102.

#### Bibliographic reference:

Yadgarov MY, Shamanskaya TV, Kachanov DYu, Kailash Ch, Likar YuN, Matveev NV, Shchelykalina SP. Razrabotka algoritmov dlya differentsial'noy diagnostiki gistologicheskogo tipa neyroblastomy na osnove komp'yuternogo analiza parametrov laboratornykh i instrumental'nykh issledovaniy [Development of algorithms for differential diagnostics of histological type of neuroblastoma based on computer analysis of parameters of laboratory and instrumental studies]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:97-102. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-97-102. Russian.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ АДЕКВАТНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

Д.Б. ЕГОРОВ, С.Д. ЗАХАРОВ

*Тюменский государственный медицинский университет,  
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, Тюменская область, 625023, Россия*

**Аннотация.** Актуальной задачей общепсихиатрической службы является снижение уровня общественно опасных действий психически больных. Оптимальным является применение мер первичной профилактики с целью превентивного контроля за совершением таких преступлений. В статье рассматривается применение математического моделирования в судебной психиатрии. **Цель исследования.** Проверка адекватности математической модели прогнозирования общественно опасных действий психически больных, используя временные ряды, построенные по выбранным критериям. **Материалы и методы исследования.** Объектом исследования являются общественно опасные действия психически больных. Для исследования используются годовые базы данных работы амбулаторной судебно-психиатрической экспертной службы Тюменской области за 2001-2016 годы. При определении оптимального варианта математической модели временного ряда применяется регрессионный анализ и метод *ARIMA*. **Результаты и их обсуждение.** На основе ранее разработанного авторами специализированного программного обеспечения для автоматизации деятельности региональной судебно-психиатрической экспертной службы реализован мониторинг и прогнозирование общественно опасных действий психически больных на основе годовых баз данных. С целью подтверждения оптимальности выбранной математической модели проведена проверка ее адекватности. Для критериев мониторинга общественно опасных действий психически больных, таких как «Органические психические расстройства»; возраст «До 30 лет»; «Хулиганство, вандализм, угроза убийств»; «Кража» были определены качественные и количественные характеристики математической модели с использованием данных за 2001-2014 годы. Далее строился прогноз на два года вперед и сравнивался с реальными данными за 2015-2016 годы. Фактические и прогностические результаты проверялись на отсутствие достоверных различий по критерию Манна-Уитни. **Выводы.** Полученные прогностические показатели подтвердили адекватность разработанной математической модели прогнозирования общественно опасных действий психически больных. Результаты и анализ автоматизированного прогноза могут применяться в работе общепсихиатрической сети для проведения мероприятий по снижению уровня преступлений, совершаемых психически больными лицами.

**Ключевые слова:** математическая модель, прогнозирование, общественно опасные действия, судебная психиатрия.

VERIFICATION OF THE MATHEMATICAL MODEL FOR FORECASTING OF DANGEROUS ACTIONS BY  
PSYCHIATRIC PATIENTS

D.B. EGOROV, S.D. ZAKHAROV

*Tyumen State Medical University, Odesskaya Str. 54, Tyumen, Tyumen region, 625023, Russia*

**Abstract.** The urgent task of the general psychiatric service is to reduce the level of socially dangerous actions by psychiatric patients. Optimal is the use of primary prevention measures for preventive control over the commission of such crimes. The article discusses the use of mathematical modeling in forensic psychiatry. **Research purpose** is to test the adequacy of mathematical models for predicting socially dangerous actions of by psychiatric patients on time series. **Materials and research methods.** The object of the research is the socially dangerous actions by psychiatric patients. The annual databases of the work of the outpatient forensic psychiatric expert service of the Tyumen region for 2001-2016 are used. When determining the optimal version of the mathematical model of the time series, regression analysis and the *ARIMA* method are used. **Results and its discussion.** Based on the specialized software previously developed by the authors to automate the activities of the regional forensic psychiatric expert service, monitoring and forecasting of socially dangerous actions of mentally ill patients is implemented on the basis of annual databases. In order to confirm the optimality of the chosen mathematical model, its adequacy was checked. For the criteria for monitoring socially dangerous actions by psychiatric patients, such as “Organic mental disorders”, “age under 30”, “Hooliganism, vandalism, death threat”, “Theft” the qualitative and quantitative characteristics of the mathematical model were determined based on the data for 2001-2014. Further, a forecast was made for two years ahead and compared with real data for 2015-2016. Actual and predictive results were tested for the absence of significant differences according to the Mann-Whitney test. **Conclusions.** The obtained prognostic indicators confirmed the adequacy of the developed mathematical model for predicting socially dangerous actions by psychiatric patients. The results and analysis of the automated prediction can be applied in the work of the general psychiatric network to reduce the level of crimes committed by psychiatric patients.

**Keywords:** Mathematical model, forecasting, dangerous actions, forensic psychiatry.

**Актуальность.** В компьютерных системах для принятия управленческих решений, влияющих на качество оказания медицинской помощи и жизни населения, все более широкое применение находят профильные базы данных за длительный период времени. Одним из инструментов управления является

прогнозирование на основе математического моделирования. Прогностические исследования часто сводятся к моделированию состояния объекта, рассматриваемого как система на различных этапах ее развития [6].

Математическое моделирование может применяться в медицине, в частности, в судебной психиатрии для превенции *общественно опасных действий* (ООД) психически больных [2]. По статистике именно такими лицами совершается до 20% всех преступлений [7]. Данные правонарушения влияют на показатели уровня предотвратимой смертности, инвалидизации и качества жизни населения [3].

Актуальной задачей общепсихиатрической сети является снижение уровня ООД психически больных. Оптимальным является применение мер первичной профилактики с целью превентивного контроля за совершением таких преступлений.

Применение медицинских информационных систем повышает эффективность работы организации по административной, организационной и медико-технологической составляющим [1]. Разработанный в рамках настоящего исследования программный комплекс для автоматизации региональной судебно-психиатрической службы [5] внедрен в ряде субъектов Российской Федерации. Система позволяет формировать годовые базы данных работы судебно-психиатрической экспертной комиссии, генерировать стандартные и произвольные отчеты. Структурированные данные позволяют проводить глубокий анализ деятельности судебно-психиатрической экспертной службы и делать научно-обоснованные выводы. Эти годовые базы данных являются основой, на которой автоматизированная система «Мониторинг общественно опасных действий психически больных» строит временные ряды совершения ООД. В программу интегрирована математическая модель, основанная на регрессионном анализе и применении *ARIMA*-методов (*autoregressive integrated moving average*), которые выявляют возможные зависимости временного ряда и позволяют прогнозировать исследуемые ситуации.

**Цель исследования** – проверить адекватность математической модели прогнозирования общественно опасных действий психически больных на временных рядах, построенных по выбранным критериям.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовались базы данных судебно-психиатрической экспертной службы, которые были заполнены посредством ранее нами разработанной системы «Судебно-психиатрическая экспертиза – *Network*». Период наблюдения – 2001-2016 гг. Территория наблюдения – Тюменская область.

Каждая запись в базе данных соответствовала одной проведенной экспертизе, их общее количество – 22981.

Математическая модель временного ряда была представлена следующей формулой:

$$Y(t) = G(t) + E(t), \quad (1)$$

где  $G(t)$  – трендовая зависимость,  $E(t)$  – случайная зависимость.

Среди трендовых зависимостей моделей рассматривались следующие: линейная, квадратическая, гиперболическая, экспоненциальная, логарифмическая, степенная, полиномиальная 3-й степени. Критерием оптимальности регрессионных моделей при их сравнении являлся наибольший коэффициент детерминации  $R^2$ .

Стохастический процесс представлен в виде следующей формулы:  $E(t) = \mu + \alpha_1 E_{t-1} + \alpha_2 E_{t-2} + \dots + \alpha_p E_{t-p} + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_{t-q} \varepsilon_{t-q} + \varepsilon_0$ , где  $E_{t-1}, \dots, E_{t-p}$  – значения случайной компоненты;  $\varepsilon_{t-1}, \dots, \varepsilon_{t-q}$  – значения ошибок случайной компоненты;  $p$  – разряд авторегрессии;  $q$  – разряд скользящего среднего;  $\mu$  – константа;  $\alpha_1, \dots, \alpha_p$  – параметры авторегрессии;  $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_{t-q}$  – параметры скользящего среднего;  $\varepsilon_0$  – белый шум.

Оптимальность математической модели определялась по критерию наименьшей суммы ошибок между результатами, полученными с использованием математической модели и исходными данными временного ряда.

При проверке адекватности оптимального варианта математической модели сравнивались фактические и прогностические данные с использованием *U*-критерия Манна-Уитни. Значение, полученное в исследовании, сверялось табличным при уровне значимости  $p=0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Для автоматизации процесса выбора оптимального варианта математической модели разработан специальный алгоритм, который был реализован в автоматизированной информационной системе «Мониторинг общественно опасных действий психически больных» (далее «Программа»). Программа (см. рис.), позволяет за указанный период по выбранным критериям построить временной ряд с кратностью 1 раз в месяц, 2 раза в месяц и 1 раз в квартал.

Для мониторинга ООД нами были выбраны следующие критерии [4]:

1. «Возраст»: «до 18 лет», «18-29 лет», «30-39 лет», «40-49 лет», «50-59 лет» и «старше 60». Помимо этого, возрастные характеристики можно выбрать произвольно.

2. «Группа клинического диагноза», в которой подгруппы «Органические психические расстройства» (код по МКБ-10 *F00-F09*), «Шизофрения, Шизотипические и шизоаффективные расстройства» (*F20, F21, F25*), «Олигофрения» (*F70-F79*), «Прочие расстройства».

3. «Характер совершенных ООД» по статьям Уголовного Кодекса РФ: «Преступления против собственности» (ст. УК РФ 158 – 162); «Преступления против жизни и здоровья» (ст. УК РФ 105, 106, 111, 112); «Сексуальные преступления» (ст. УК РФ 131 – 135); «Хулиганство вандализм, угроза убийств» - (ст. УК РФ 213, 214, 119, 116) и «Прочие».

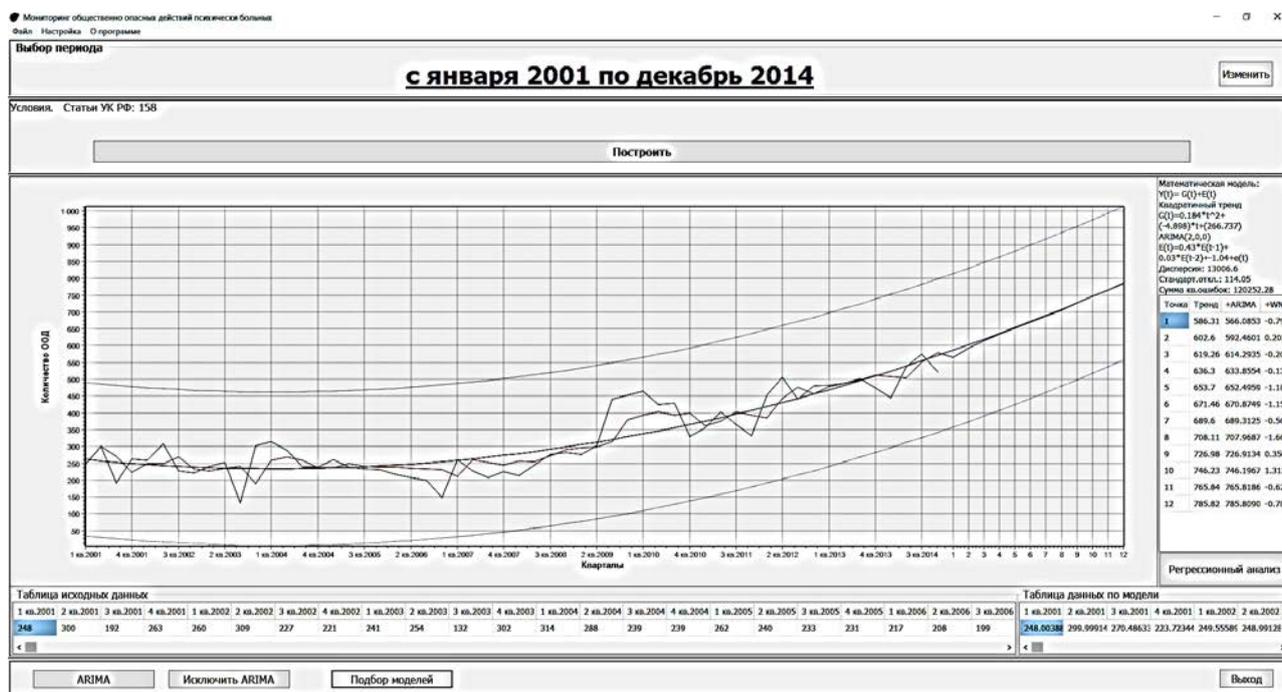


Рис. Внешний вид системы «Мониторинг общественно опасных действий психически больных»

Программа позволяет выбирать критерии в любых их сочетаниях.

Для автоматизированного определения оптимального варианта математической модели в Программе заложен алгоритм идентификации ее параметров (1). На его основе оптимальный вариант подбирается по 7 вышеперечисленным трендовым зависимостям в любом возможном сочетании с ARIMA с параметрами от (0, 0, 0) до (2, 2, 2). Также добавлялся вариант, когда регрессионная компонента отсутствовала. Итого общее количество вариантов математической модели составило – 215, с исключением варианта сочетания отсутствия трендовой составляющей в сочетании с ARIMA-моделью (0,0,0), так по своей природе она является горизонтальной линией и не может нести смысловой нагрузки. Программа анализирует трендовую составляющую, определяя регрессионную модель и ее параметры. Затем производится оценка остаточного ряда ARIMA-методами.

Для применения данной Программы в практическом здравоохранении необходимо было доказать адекватность математической модели. С данной целью для примера были выбраны следующие критерии мониторинга ООД: «Органические психические расстройства» (код по МКБ-10 F00-F09); возраст «До 30 лет»; «Хулиганство вандализм, угроза убийств» (ст. 213, 214, 119, 116 УК РФ); «статья 158 УК РФ» (кража). Эти критерии были выбраны в виду своей высокой социальной значимости. Исследование проводилось при кратности мониторинга 1 раз в квартал за период с 2001 по 2014 гг., после чего строился двухлетний прогноз, который сравнивался с реальными показателями 2015-2016 гг. Результаты исследования представлены в табл.

При исследовании критерия «Органические психические расстройства» (код по МКБ-10 F00-F09) Программа подобрала оптимальный вариант математической модели – сочетание линейной регрессии и ARIMA (0,0,2) выражаемые в формулах:  $G(t) = 2,12t + 4,3$  и  $E(t) = 0,8e_{t-1} + 0,39e_{t-2}$  соответственно. Прогноз на 2 года, построенный согласно данной модели, сравнивался, как указано выше, с реальными данными за 2015-2016 гг. по непараметрическому критерию Манна-Уитни. В результате  $U_{emp} = 28$ , что больше табличного  $U_{kr}$ . Данный показатель подтверждает отсутствие статистической достоверности различий между фактическими и прогностическими данными, на основании чего можно утверждать, что подобранный вариант математической модели является адекватным.

Результаты проверки адекватности математической модели по некоторым критериям мониторинга ООД

№	Наименование	Трендовый компонент, $G(t)$	Стохастический компонент, $E(t)$	$U_{kr}$	$U_{emp}$
1.	Органические психические расстройства	Линейный $G(t) = 2,12t + 4,3$	ARIMA (0,0,2) $E(t) = 0,8e_{t-1} + 0,39e_{t-2}$	13	28
2.	Возраст «До 30 лет»	Экспонента $G(t) = \exp(0,016t + 4,98)$	ARIMA (0,1,2) $E(t) = 0,8de_{t-1} + 0,5de_{t-2} - 1$	13	23,5
3.	Хулиганство вандализм, угроза убийств	Квадратичный $G(t) = 0,04t^2 - 1,04t + 17$	ARIMA (0,0,2) $E(t) = -0,7e_{t-1} + 0,5e_{t-2}$	13	14
4.	Кража	Квадратичный $G(t) = 0,18t^2 - 4,9t + 266$	ARIMA (2,0,0) $E(t) = 0,4E_{t-1} + 0,03E_{t-2} - 1$	13	18

Для критерия «до 30 лет», как видно из табл., трендовая составляющая представлена экспоненциальной зависимостью с корректировкой *ARIMA* (0,1,2). При сравнении фактических и прогностических данных за 2015–2016 гг. значение критерия Манна-Уитни 23,5 позволяет принять гипотезу об отсутствии достоверных различий, что подтверждает адекватность математической модели.

Для оставшихся критериев «Хулиганство, вандализм, угроза убийств» и «Кража» качественные характеристики математической модели отличаются только стохастическими компонентами, однако значение *U*-критерия Манна-Уитни в обоих случаях подтверждает адекватность математической модели.

**Выводы.** Для всех рассматриваемых критериев мониторинга общественно опасных действий автоматизированная система подобрала оптимальный вариант математической модели из 215 возможных. При проверке адекватности данных вариантов была подтверждена их статистическая значимость по критерию Манна-Уитни.

Компьютерный мониторинг и прогнозирование общественно опасных действий психически больных может найти применение в практическом здравоохранении в качестве инструмента для контроля за пациентами в системе региональной общепсихиатрической службы. На основе прогноза совершения общественно опасных действий руководство психиатрической службы может принимать решения о корректировке профильного кадрового состава медицинской организации, менять организацию работы психиатров в рамках диспансерного и активного диспансерного наблюдения, развивать взаимодействие со смежными ведомственными службами, занимающимися данными проблемами. Результаты прогноза могут использоваться в анализе и оценке работы психиатрической службы с целью снижения ООД психически больных.

#### Литература / References

1. Зарубина Т.В., Кобринский Б.А., Кудрина В.Г. Медицинская информатика в здравоохранении России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. Т. 26, №6. С. 447–

451. DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-6-447-451 / Zarubina TV, Kobrinskiy BA, Kudrina VG. Meditsinskaya informatika v zdravookhraneni Rossii [The Medical Informatics in Health Care of Russia]. Problemy sotsial'noy gieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2018;26(6):447-51. DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-6-447-451. Russian.

2. Макушкина О.А., Полубинская С.В. Внебольничная профилактика опасных действий лиц с психическими расстройствами в зарубежных странах и в России: формы и показатели эффективности // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, №3. С. 94–101 / Makushkina OA, Polubinskaya SV. Vnebol'nichnaya profilaktika opasnykh deystviy lits s psikhicheskimi rassstroystvami v zarubezhnykh stranakh i v Rossii: formy i pokazateli effektivnosti [Community-based prevention of dangerous actions of persons with mental disorders in foreign countries and in Russia: forms and indicators of effectiveness]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya. 2019;29(3):94-101. Russian.

3. Макушкина О.А., Голланд В.Б., Муганцева Л.А. Мониторинг и десятилетний тренд развития судебно-психиатрической профилактики в психиатрической службе страны (2007–2016 гг.): Информационно аналитический справочник. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2018. 244 с. / Makushkina OA, Golland VB, Mugantseva LA. Monitoring i desyatiletniy trend razvitiya sudebno-psikhiiatricheskoy profilaktiki v psikhiiatricheskoy sluzhbe strany (2007–2016 gg.): Informatsionno anali-ticheskiy spravochnik [Monitoring and ten-year trend in the development of forensic psychiatric prevention in the country's psychiatric service (2007–2016): Information and analytical reference book]. Moscow: FGBU "NMITs PN im. V.P. Serbskogo" Minzdrava Rossii; 2018. Russian.

4. Санников А.Г., Егоров Д.Б. О параметрах автоматизированного мониторинга общественно опасных действий психически больных. Материалы международной конференции MedSoft–2008. М., 2008. С. 55 / Sannikov AG, Egorov DB. O parametrah avtomatizirovannogo monitoringa obshchestvenno opasnykh deystviy psikhicheskii bol'nykh. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii MedSoft–2008 [On the parameters of auto-mated monitoring of socially dangerous actions of the mentally ill. Materials of the international conference MedSoft–2008]. Moscow; 2008. Russian.

5. Санников А.Г. Управление региональной судебно-психиатрической экспертной службой на основе информационных технологий: дис. ... д-р. м. наук: 05.13.01. Тюмень, 2008. 265 с. / Sannikov AG. Upravlenie regional'noy sudebno-psikhiiatricheskoy ekspertnoy sluzhbho na osnove in-formatsionnykh tekhnologiy [Management of the regional forensic psychiatric expert service based on information technology] [dissertation]. Tyumen'; 2008. Russian.

6. Суходолов А.П., Маренко В.А. Системный анализ, моделирование, математическое моделирование. Иркутск: Издательство БГУ, 2018. 144 с. / Sukhodolov AP, Marenko VA. Sistemnyy analiz, modelirovaniye, matematicheskoye modelirovaniye [System analysis, modeling, mathematical modeling]. Irkutsk: Izdatel'stvo BGU; 2018. Russian.

7. Ткаченко А.А. Руководство по судебной психиатрии. 3-е изд., перераб. и доп изд. М.: Издательство Юрайт, 2018. 449 с. / Tkachenko AA. Rukovodstvo po sudebnoy psikhiiatrii. 3-e izd., pererab. i dop izd. [Forensic Psychiatry Guide. 3rd ed., Rev. and additional ed]. Moscow: Izdatel'stvo Yurayt; 2018. Russian.

#### Библиографическая ссылка:

Егоров Д.Б., Захаров С.Д. Результаты проверки адекватности математической модели прогнозирования общественно опасных действий психически больных // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 103–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-103-106.

#### Bibliographic reference:

Egorov DB, Zakharov SD. Rezul'taty proverki adekvatnosti matematicheskoy modeli prognozirovaniya obshchestvenno opasnykh deystviy psikhicheskii bol'nykh [Verification of the mathematical model for forecasting of dangerous actions by psychiatric patients]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:103-106. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-103-106. Russian.

РАСПОЗНАВАНИЕ ПРИЗНАКОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
КЛАССИФИКАЦИОННЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Т. Х. МАМЕДОВ, А. Н. НАРКЕВИЧ

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

**Аннотация.** Целью данного исследования явилась разработка математических моделей для распознавания цифровых изображений сетчатки глаза для диагностики диабетической ретинопатии. **Материалы и методы исследования.** В исследовании использованы изображения из открытого репозитория – *Standard Diabetic Retinopathy Database*. Все используемые в исследовании изображения были размечены экспертами на четыре паттерна диабетической ретинопатии – мягкие экссудаты, твёрдые экссудаты, геморрагии и микроаневризмы. Данные изображения прошли предварительную параметризацию для удобного использования всех параметров в качестве входных данных для классификационных математических моделей. При параметризации было выделено 35 параметров, описывающих участки изображения 3×3 пикселя. Для классификации пикселей на изображениях использовались следующие классификационные математические модели: дискриминантное уравнение, дерево классификации, логистическое регрессионное уравнение и искусственная многослойная нейронная сеть. **Результаты и их обсуждение.** В результате построения данных моделей и сравнения результатов классификации пикселей было установлено, что наибольшая точность классификации достигается путём использования модели дерева классификации. Для поиска на изображениях сетчатки глаза твёрдых экссудатов показатель точности классификации составляет 81,3 [81,1; 81,5]%, для геморрагий 79,0 [78,1; 79,9]%, для микроаневризм 84,1 [83,2; 84,8]%, для мягких экссудатов 89,6 [88,8; 90,3]%. **Заключение.** Использование данных моделей может позволить в автоматическом режиме осуществлять анализ цифровых изображений сетчатки глаза и поиск пикселей, относящихся к признакам диабетической ретинопатии, совокупность которых свидетельствует о наличии или отсутствии данного осложнения сахарного диабета.

**Ключевые слова:** классификация изображений, сетчатка глаза, диабетическая ретинопатия, математическое моделирование, анализ изображений.

## DETECTION OF THE SIGNS OF DIABETIC RETINOPATHY USING CLASSIFICATION MATHEMATICAL MODELS

T.H. MAMEDOV, A.N. NARKEVICH

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetski, Partisan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk,  
Krasnoyarsk region, 660022, Russia, e-mail: narkevichart@gmail.com

**Abstract.** The research purpose was to develop mathematical models for the detection of digital images of the retina to diagnose the diabetic retinopathy. **Materials and methods.** The study used images from the open repository Standard Diabetic Retinopathy Database. All images used in the study were marked up by experts into four patterns of diabetic retinopathy – soft exudates, hard exudates, hemorrhages and microaneurysms. The image data has been pre-parameterized for convenient use of all parameters as input data for classification mathematical models. During parameterization, 35 parameters were identified that describe 3x3 pixel image sections. The following classification mathematical models were used to classify pixels in images: discriminant equation, classification tree, logistic regression equation, and artificial multilayer neural network. **Results and its discussion.** As a result of constructing these models and comparing the results of pixel classification, it was found that the highest classification accuracy is achieved by using the classification tree model. For the search for hard exudates in retinal images, the classification accuracy index is 81.3 [81.1; 81.5]%, for hemorrhages 79.0 [78.1; 79.9]%, for microaneurysms 84.1 [83.2; 84.8]%, for soft exudates 89.6 [88.8; 90.3]%. **Conclusion.** The use of these models allows to carry out an automatic analysis of digital images of the retina and search for pixels related to the signs of diabetic retinopathy, the totality of which indicates the presence or absence of this complication of diabetes mellitus.

**Keywords:** image classification, retina, diabetic retinopathy, mathematical modeling, image analysis.

**Введение.** Одним из наиболее частых осложнений у пациентов с сахарным диабетом является *диабетическая ретинопатия* (ДР) [4–6]. Несмотря на то, что в последние годы в клиническую практику внедряются новые методы диагностики ДР, позволившие снизить ее тяжесть, вопрос о ранней и более точной диагностике этого осложнения остаётся открытым и на текущий момент [1,7]. Для диагностики ДР применяются различные методы, в том числе компьютерные интеллектуальные системы с использованием математических классификационных моделей [2,3]. Такие модели могут быть основаны на применении логистической

регрессии, древовидной классификации, дискриминантном анализе или искусственных нейронных сетей [8,9,11]. Перечисленные методы позволяют получить не только высокие показатели точности классификации изображений глазного дна тем самым упрощая скрининговые исследования, но и позволяют специалисту, не имеющему достаточно опыта, принять решение касательно постановки диагноза [12].

**Цель исследования** – разработка математических моделей для распознавания цифровых изображений сетчатки глаза для диагностики диабетической ретинопатии.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовалась открытая база данных изображений глазного дна *Standard Diabetic Retinopathy Database* (<https://www.it.lut.fi/project/imageret/diaretdb1/>). В анализ включено 89 изображений с разрешением 1500×1152 пикселя.

Каждое изображение размечено специалистами, то есть на каждом изображении выделены участки, на которых видны признаки ДР – мягкие экссудаты, твёрдые экссудаты, геморрагии и микроаневризмы. Таким образом сформированы 4 группы изображений (каждая группа по 89 изображений), каждая из которых включала в себя разметку по одному из четырех признаков ДР. В рамках данной работы задачей используемых классификационных математических моделей являлась классификация всех пикселей изображений на два класса: один из признаков ДР (мягкие экссудаты, твёрдые экссудаты, геморрагии или микроаневризмами) или участок без признаков ДР. Каждая классификационная математическая модель строилась так, чтобы классифицировать один из признаков ДР.

Для распознавания пикселей, относящихся к признакам ДР, использованы следующие классификационные математические модели: дискриминантное уравнение, дерево классификации, логистическое регрессионное уравнение и искусственная многослойная нейронная сеть. В качестве входных данных для моделей использовалась информация о классифицируемом пикселе и его ближайшем окружении в виде квадрата 3×3. Использовались следующие признаки классифицируемого пикселя: значения составляющих цвета пикселя в цветовых схемах *RGB* (*R*, *G* и *B*) и *HSV* (*H*, *S* и *V*), а также значение его цвета в монохромном виде (*Y*). В качестве признаков, характеризующих окружение 3×3 классифицируемого пикселя использованы: средние, максимальные и минимальные значения, а также стандартное отклонение составляющих цвета пикселей квадрата 3×3 в цветовых схемах *RGB*, *HSV* и монохромном виде. Всего в качестве входных параметров классификационных математических моделей использовано 35 признаков классифицируемого пикселя и признаков, характеризующих его окружение 3×3. В качестве выходного признака используемых классификационных математических моделей использована информация об отнесении пикселя к одному из признаков ДР или к участку без признаков ДР в бинарном виде: 0 – пиксель относится к участку без признаков ДР, 1 – к участку с наличием одного из признаков ДР.

При построении дискриминантного уравнения использованы два метода отбора признаков для включения в модель: принудительное включение всех 35 входных признака и шаговый отбор с включением в модель наиболее значимых для классификации признаков.

При построении логистического регрессионного уравнения также использовано несколько методов отбора входных признаков: принудительное включение всех 35 входных признака и шаговый отбор с включением в модель наиболее значимых признаков. Шаговый отбор осуществлялся с применением двух подходов: прямой пошаговый и обратный пошаговый методы. Прямой пошаговый метод заключается в том, что на первом шаге в качестве входного признака в уравнение включается только один наиболее значимый для классификации признак. На следующем шаге в качестве входного признака в уравнение включается следующий по значимости признак. Такое добавление признаков производится до того момента, когда в качестве входных признаков включены все значимые для классификации параметры. Обратный пошаговый метод заключается в том, что на первом шаге в качестве входных признаков в уравнение включаются все используемые признаки. На следующем шаге из перечня входных признаков исключается самый незначимый признак. Такое исключение признаков производится до того момента, когда из перечня входных признаков исключены все незначимые для классификации параметры.

При построении дерева классификации использовались четыре метода построения: *CHAID*, исчерпывающий *CHAID*, *CRT* и *QUEST*, основанные на использовании различных статистических параметров для отбора входных признаков и различных алгоритмах ветвления получаемых классификационных деревьев.

При построении искусственной многослойной нейронной сети были использованы следующие параметры обучения: максимальное количество шагов без уменьшения погрешности для остановки обучения – 100, минимальное относительное изменение погрешности обучения – 0,000001. Построение искусственной нейронной сети осуществлялось в несколько итераций. На первой итерации в модель в качестве входных признаков включены все 35 параметров. После построения нейронной сети производилась оценка важности входных признаков, после которой на следующей итерации наименее важный признак исключался из перечня входных признаков. Такое исключение производилось до того момента, когда в качестве входного признака оставался один наиболее важный признак. После получения 35 искусственных многослойных нейронных сетей для распознавания пикселей с наличием каждого отдельно взятого признака ДР, выбиралась нейронная сеть, имеющая наибольший показатель качества классификации.

Оценка качества классификации пикселей осуществлялась на основании показателя точности. Ввиду того, что в ходе исследования было получено множество различных классификационных математических моделей для представления в рамках статьи использованы те модели, которые имели наибольшую точность классификации на тестовой выборке,

которая составляла 30% от общего набора классифицируемых пикселей. Для показателя точности рассчитывался 95% доверительный интервал.

Построение классификационных математических моделей осуществлялось с применением статистического пакета *IBM SPSS Statistics v.19*.

**Результаты и их обсуждение.** В табл. 1 представлены результаты классификации пикселей с применением полученных дискриминантных уравнений.

Таблица 1

**Точность классификации с применением дискриминантных уравнений, построенных с применением различных методов отбора входных признаков, %**

Признаки ДР	Метод отбора признаков	
	Принудительное включение	Шаговый отбор
Твёрдые экссудаты	75,4 [68,8; 80,6]	74,2 [67,7; 79,5]
Геморрагии	74,4 [67,7; 79,5]	72,4 [66,7; 78,8]
Микроаневризмы	76,0 [69,7; 80,5]	73,3 [65,3; 78,2]
Мягкие экссудаты	73,3 [66,7; 77,2]	71,2 [63,2; 77,1]

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что наилучшие результаты классификации пикселей с применением дискриминантных уравнений получены при принудительном включении всех используемых признаков в уравнение.

Результаты классификации пикселей с применением логистических регрессионных уравнений представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Точность классификации с применением логистических регрессионных уравнений, полученных с применением различных методов отбора входных признаков, %**

Признаки ДР	Принудительное включение	Прямой шаговый отбор (условный)	Прямой шаговый отбор (Вальда)	Обратный шаговый отбор (условный)	Обратный шаговый отбор (Вальда)
Твёрдые экссудаты	76,0 [75,2; 76,5]	76,0 [75,7; 76,8]	76,0 [75,7; 76,8]	76,0 [75,7; 76,8]	76,0 [75,7; 76,8]
Геморрагии	75,2 [74,7; 75,7]	75,4 [74,9; 75,9]	75,4 [74,9; 75,9]	75,3 [74,7; 75,8]	75,3 [74,7; 75,8]
Микроаневризмы	76,7 [76,0; 77,4]	77,0 [76,3; 77,6]	77,0 [76,3; 77,6]	76,8 [76,1; 77,5]	76,8 [76,1; 77,5]
Мягкие экссудаты	74,7 [74,2; 75,2]	74,9 [74,4; 74,4]	74,9 [74,4; 74,4]	74,7 [74,2; 75,2]	74,7 [74,2; 75,2]

Из таблицы следует, что показывают наилучшие результаты классификации уравнения логистической регрессии, полученные с применением прямого шагового отбора входных признаков. При построении дерева классификации использовались четыре метода построения: *CHAID*, исчерпывающий *CHAID*, *CRT* и *QUEST*.

Лучшие результаты каждого способа построения представлены в табл. 3.

Наилучшие результаты классификации пикселей были получены с использованием дерева классификации, построенного методом *CRT*. Необходимо

отметить, что независимо от метода построения деревьев классификации все полученные модели включают в себя все 35 входных признаков. При этом, для распознавания пикселей, относящихся к твёрдым экссудатам, полученное дерево включает в себя 10 уровней, относящихся к геморрагиям – 9 уровней, к микроаневризмам – 6 уровней, мягким экссудатам – 9 уровней.

Таблица 3

**Точность классификации с применением деревьев классификации, полученных с применением различных методов отбора входных признаков, %**

Признаки ДР	<i>CHAID</i>	Исчерпывающий <i>CHAID</i>	<i>CRT</i>	<i>QUEST</i>
Твёрдые экссудаты	80,7 [80,5; 80,8]	80,7 [80,5; 80,8]	81,3 [81,1; 81,5]	80,8 [80,6; 80,9]
Геморрагии	78,2 [77,3; 79,1]	77,9 [77,0; 78,9]	79,0 [78,1; 79,9]	78,3 [77,5; 79,2]
Микроаневризмы	83,4 [82,1; 84,5]	84,1 [82,9; 85,2]	84,1 [83,2; 84,8]	81,6 [80,5; 82,5]
Мягкие экссудаты	88,8 [87,9; 89,5]	88,4 [87,6; 89,2]	89,6 [88,8; 90,3]	88,7 [87,9; 89,3]

Таблица 4

**Точность классификации с применением искусственных нейронных сетей и число входных признаков в полученных моделях**

Признаки ДР	Точность, %	Число входных признаков
Твёрдые экссудаты	78,1 [78,0; 78,2]	5
Геморрагии	75,3 [74,4; 76,2]	31
Микроаневризмы	82,9 [81,7; 83,9]	20
Мягкие экссудаты	86,0 [85,2; 86,7]	22

Результаты построения модели искусственной многослойной нейронной сети представлены в табл. 4.

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что для классификации пикселей, относящихся к твёрдым экссудатам, значимы 5 входных признаков, геморрагий – 31 признак, микроаневризм – 20 признаков, а для классификации пикселей, относящихся к мягким экссудатам, – 22 входных признака.

Сравнивая результаты классификации пикселей, относящихся к различным признакам ДР, с помощью различных математических моделей с применением различных методов отбора входных признаков можно отметить, что наилучшие результаты были получены с использованием деревьев классификации. В связи с этим, максимальное значение точности классификации пикселей, относящихся к твёрдым экссудатам, составило 81,3 [81,1; 81,5]%, относящихся к геморрагиям – 79,0 [78,1; 79,9]%, относящихся к микроаневризмам – 84,1 [83,2; 84,8]%, а для классификации пикселей, относящихся к мягким экссудатам, – 89,6 [88,8; 90,3]%. Полученные результаты

свидетельствуют о состоятельности многомерных математических моделей для решения задачи поиска на изображениях сетчатки глаза признаков ДР.

**Заключение.** Таким образом, в ходе исследования были построены различные математические модели для классификации пикселей изображений глазного дна, относящихся к различным признакам диабетической ретинопатии. Наибольшая точность классификации пикселей была получена с применением деревьев классификации: при распознавании пикселей, относящихся к твёрдым экссудатам точность составила 81,3 [81,1; 81,5]%, к геморрагиям – 79,0 [78,1; 79,9]%, к микроаневризмам – 84,1 [83,2; 84,8]%, к мягким экссудатам – 89,6 [88,8; 90,3]%.

Использование данных моделей может позволить в автоматическом режиме осуществлять анализ цифровых изображений сетчатки глаза и поиск пикселей, относящихся к признакам диабетической ретинопатии, совокупность которых свидетельствует о наличии или отсутствии данного осложнения сахарного диабета. Такая автоматизация диагностического процесса с применением интеллектуального математического аппарата может повысить качество и более того доступность скрининговых обследований на предмет наличия диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом.

#### Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, №1. С. 13–41 / Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: kliniko-statisticheskiy analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus]. Sakharnyy diabet.2017;20(1):13-41. Russian.
2. Ильясова Н.Ю., Куприянов А.В., Храмов А.Г. Информационные технологии анализа изображений в задачах медицинской диагностики. М.: Радио и связь, 2012. 424 с. / Ilyasova NYu, Kupriyanov AV, Khramov AG. Informatsionnyye tekhnologii analiza izobrazheniy v zadachakh meditsinskoy diagnostiki [Information technologies of image analysis in medical diagnostics tasks]. Moscow: Radio i svyaz'; 2012. Russian.
3. Ильясова Н.Ю. Диагностический комплекс анализа изображений сосудов глазного дна // Биотехносфера. 2014. Т. 33, №3. С. 20–24 / Ilyasova NYu. Diagnosticheskiy kompleks analiza izobrazheniy sosu-

dov glaznogo dna [Diagnostic system of image analysis of the retinal vessels]. Biotekhnosfera.2014;33(3):20-4.

4. Осетрова Н.Б., Кублик Е.С., Минеева Е.С. Кардиоренальный синдром у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью // Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 1. С. 45–54 / Osetrova NB, Kublik ES, Mineeva ES. Kardiorrenal'nyy sindrom u bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa i gipertonicheskoy boleznyu [Cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2020;(1):45-54. Russian.

5. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, №1. С. 80–87 / Smirnova OM. Diabeticheskaya retinopatiya. Rezul'taty mezhdunarodnykh mnogotsentrovyykh issledovaniy [Diabetic retinopathy. Results of international multicenter studies]. Sakharnyy diabet.2010;13(1):80-7. Russia

6. Clara I.S., Niemeijer M., Dumitrescu A.V., Suttorp-Schulten S.A., Abràmoff M.D., Ginneken B. Evaluation of a Computer-Aided Diagnosis System for Diabetic Retinopathy Screening on Public Data // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011. Vol. 7, №52. P. 4866–4871 / Clara IS, Niemeijer M, Dumitrescu AV, Suttorp-Schulten SA, Abràmoff MD, Ginneken B. Evaluation of a Computer-Aided Diagnosis System for Diabetic Retinopathy Screening on Public Data. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011;7(52):4866-71.

7. Hoover A., Goldbaum M. Fuzzy convergence. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern recognition, 1998. P. 712–716 / Hoover A, Goldbaum M. Fuzzy convergence. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern recognition; 1998.

8. Lee S., Wang Y., Lee E. A computer algorithm for automated detection and quantification of microaneurysms and haemorrhages in color retinal images // Image Perception and Performance. 1999. Vol. 3663. P. 61–71 / Lee S, Wang Y, Lee E. A computer algorithm for automated detection and quantification of microaneurysms and haemorrhages in color retinal images. Image Perception and Performance.1999;(3663):61-71.

9. Quelled G., Lamard M., Abràmoff M.D., Decencière E., Lay B., Erginay A., Cochener B., Cazuguel G. A multiple-instance learning framework for diabetic retinopathy screening // Medical image analysis. 2012. Vol. 6, №16. P. 1228–1240 / Quelled G, Lamard M, Abràmoff MD, Decencière E, Lay B, Erginay A, Cochener B, Cazuguel G. A multiple-instance learning framework for diabetic retinopathy screening. Medical image analysis. 2012;6(16):1228-40.

10. Sharp P.F., Olson J., Strachan F., Hipwell J., Ludbrook A., O'Donnell M., Wallace S., Goatman K., Grant A., Waugh N., McHardy K., Forrester J.V. The value of digital imaging in diabetic retinopathy // Health Technology Assessment. 2003. Vol. 7, № 30. P. 1–119 / Sharp PF, Olson J, Strachan F, Hipwell J, Ludbrook A, O'Donnell M, Wallace S, Goatman K, Grant A, Waugh N, McHardy K, Forrester J. V. The value of digital imaging in diabetic retinopathy. Health Technology Assessment.2003;7(30):1-119.

11. Sinthanayothin C., Boyce J.F., Cook H.L., Williamson T.H. Automated localization of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images // The British journal of ophthalmology. 1999. Vol. 83. P. 902–910 / Sinthanayothin C, Boyce JF, Cook HL, Williamson TH. Automated localization of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. The British journal of ophthalmology.1999;(83):902-10.

#### Библиографическая ссылка:

Мамедов Т.Х., Наркевич А.Н. Распознавание признаков диабетической ретинопатии с применением классификационных математических моделей // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 107–110. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-107-110.

#### Bibliographic reference:

Mamedov TH, Narkevich AN. Raspoznavanie priznakov diabeticheskoy retinopatii s primeneniem klassifikatsionnykh matematicheskikh modeley [Detection of the signs of diabetic retinopathy using classification mathematical models]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:107-110. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-107-110. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОСЕТЕЙ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ЭКОЛОГИИ

Г.В. ГАЗЯ, В.В. ЕСКОВ, Н.Ф. СТРАТАН, Ю.В. САЛИМОВА, Ю.С. ИГНАТЕНКО

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

**Аннотация.** При действии слабых электромагнитных полей возникает проблема использования статистических методов в идентификации получаемых эффектов. **Цель исследования.** Доказать эффективность использования искусственных нейросетей при выявлении действия слабых электромагнитных полей на сердечно-сосудистую систему работниц нефтегазового комплекса РФ. **Объект и методы исследования.** Согласно Хельсинской декларации обследована группа женщин (100 человек) с помощью прибора Элокс-01 по 6-ти параметрам сердечной-сосудистой системы. **Результаты и их обсуждение.** Произведены попарные сравнения пяти параметров работы сердца. Из всех тридцати разных пар сравнения только 13 пар показали статистически достоверные различия (по критерию Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ), остальные 17 пар статистически совпадают. Использование искусственных нейросетей обеспечило разрешение такой неопределенности 1-го типа. Это позволило выявить главные диагностические признаки среди всех 5-ти параметров работы сердца. **Выводы.** Детальное изучение различий 5-ти параметров работы сердца показало низкое статистическое различие выборок, что представлено как неопределенность 1-го типа. Применение искусственных нейросетей в двух новых режимах (хаос и многократные реверберации) обеспечило решение задачи системного синтеза, т.е. нахождение главных диагностических признаков.

**Ключевые слова:** стохастика, хаос, неопределенность, нейросети, эффект Еськова-Зинченко.

## THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN INDUSTRIAL ECOLOGY

G.V. GAZYA, V.V. ESKOV, N.F. STRATAN, YU.V. SALIMOVA, YU.S. IGNATENKO

*Surgut state University, Lenin pr., 1, Surgut, 628400, Russia*

**Abstract.** Under the action of weak electromagnetic fields, the problem of using statistical methods in identifying the effects obtained arises. **Purpose of the study.** To prove the effectiveness of using artificial neural networks in identifying the effect of weak electromagnetic fields on the cardiovascular system of female working in the oil and gas complex of the Russian Federation. **Object and methods.** According to the Declaration of Helsinki, a group of 100 women was examined using the Elox-01 device for 6 parameters of the cardiovascular system. **Results.** Pairwise comparisons of five parameters of the heart were made. Only 13 pairs of thirty different comparison pairs, showed statistically significant differences (according to the Mann-Whitney test,  $p < 0.05$ ), the remaining 17 pairs statistically coincided. The use of artificial neural networks provided the resolution of such type 1 uncertainty. This made it possible to identify the main diagnostic signs among all 5 parameters of the heart. **Conclusions.** A detailed study of the differences between 5 parameters of the heart's work showed a low statistical difference in the samples, which was presented as type 1 uncertainty. The use of artificial neural networks in two new modes (chaos and multiple reverberations) provided a solution of system synthesis problem, i.e. finding the main diagnostic signs.

**Keywords:** stochastics, chaos, uncertainty, neural networks, Eskov-Zinchenko effect.

**Введение.** Слабые электромагнитные поля (ЭМП) регистрируются в различных устройствах в современном автоматизированном производстве. В этой связи выявить эффекты действия таких ЭМП на организм работающих весьма сложно. Традиционные методы статистики все-таки позволяют иногда установить эффект действия ЭМП на сердечно-сосудистую систему (ССС). Однако чаще эти эффекты выявить весьма сложно [2].

В условиях действия особых (неблагоприятных) экологических условий Севера РФ на организм работающих в системе нефтегазового комплекса, эффекты действия слабых ЭМП могут проявляться более выражено из-за сочетанности этих факторов. В наших исследованиях было доказано неустойчивое состояние ССС у жителей Севера РФ [1,3-6,9,11,16-18,20,21]. Ожидается, что сочетанное воздействие ЭМП и экологических условий Севера могут дать определенный эффект в реакции ССС.

Отметим, что существует общая проблема выявления действия слабых внешних факторов на параметры ССС. Низкая чувствительность статистических методов может не обеспечить выявление влияния ЭМП на организм человека [7]. В этой связи, мы предлагаем новые методы и новые технологии на базе искусственных нейронных сетей (ИНС) для решения этих проблем [1,3-6,8-11,19].

**Объекты и методы исследования.** Согласно Хельсинской декларации были обследованы 6 параметров ССС у четырех разных групп женщин (работницы ЗСК – завода стабилизации конденсата, г. Сургут). Первые две группы (по 25 человек) составили женщины до 35 лет (1-я группа) и старше 35 лет (2-я группа) без воздействия ЭПМ. Третья группа (до 35 лет) и 4-я группа (старше 35 лет) подвергались действию промышленных ЭМП в течении рабочего дня.

Измерялись шесть параметров ССС:  $x_1$  – СИМ – показатели состояния симпатической вегетативной

нервной системы (ВНС);  $x_2$  – PAR – показатели парасимпатической ВНС;  $x_3$  – SSS – число ударов в минуту;  $x_4$  – SDNN – показатель стандарта отклонения кардиоинтервалов (КИ);  $x_5$  – INB – индекс Баевского;  $x_6$  – параметры КИ. Все эти 6 параметров образовывали вектор состояния ССС:  $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_6)^T$  в шестимерном фазовом пространстве состояния (ФПС).

Для сравнения выборок вектора  $x(t)$  для всех 4-х групп мы использовали стандартную искусственную нейросеть (ИНС) Neuro-Pro в особом режиме. При настройке нейросетей мы хаотически задавали начальные веса признаков  $w_{i0}$  и каждая такая нейросеть настраивалась десятки (и сотни) раз. После настройки мы различали веса признаков  $w_i$ , а повторение настроек ИНС нами обозначались как реверберации. В итоге мы смогли рассчитывать выборки  $w_i$ , т.е. находить главные  $x_i(t)$ .

**Результаты и их обсуждение.** Прежде всего отметим, что для каждого испытуемого каждая выборка  $x_i(t)$ , например, КИ, содержала не менее 300-а значений этого признака  $x_i(t)$ . Поскольку для всех этих выборок мы не могли регистрировать параметрические распределения, то все наши расчеты были выполнены в рамках непараметрических распределений. Поэтому мы исследовали медианы  $Me$  для всех выборок  $x_i(t)$ . Детальное изучение выборок медиан  $Me$  для  $x_i(t)$  (в каждой выборке имеем 25  $Me$ ) показало, что выборки  $Me$   $x_i(t)$  очень редко дают статистические различия.

Для примера мы представляем табл. 1., в которой мы представляем матрицу парных сравнений выборок  $Me$  для КИ всех 4-х групп, в которой внесены критерии Манна-Уитни  $p_{ij}$  для  $i$ -й и  $j$ -й выборок  $Me$  КИ. Очевидно, что статистические различия дают 2-я и 3-я группы, их критерии  $p_{2,3}=0,018$ , т.е.  $p_{2,3}<0,05$ . Остальные пары статистически не различаются, т.к. их критерии Манна-Уитни  $p_{ij}\geq 0,05$  (они могут иметь общую генеральную совокупность).

Таблица 1

Сравнение парных выборок значений  $Me$  четырех групп женщин ( $n=25$ ) по непараметрическому критерию Мана-Уитни

Группа	Группа			
	1	2	3	4
1	-/-	0,308	0,072	0,620
2	0,308	-/-	<b>0,018</b>	0,090
3	0,072	<b>0,018</b>	-/-	0,171
4	0,620	0,090	0,171	-/-

Примечание: \* – Выборки статистически различаются при  $p<0,05$

Подчеркнем, что каждая  $Me$ , входящая в выборку из 25-ти значений, была рассчитана по выборке из 300-т значений КИ. Таким образом, табл. 1 представляет результат обработки не менее 7500-та значений КИ для каждой группы, а всего таких групп в табл. 1 было 4. В итоге мы обработали для каждой такой таблицы не менее 30000 значений, а всего таких таблиц (подобных табл. 1) было 6. Во всех этих 6-ти таблицах

наблюдаются крайне низкие значения статистических различий.

В табл. 1 из 6-ти пар только одна пара показала статистические различия ( $p_{2,3}=0,018$ ), остальные выборки имеют общую генеральную совокупность. Для иллюстрации общей картины парных сравнений выборок для оставшихся пяти диагностических признаков  $x_i(t)$  мы даем табл. 2, в которой представлены непараметрические  $U$  критерии Манна-Уитни для всех 5-ти возможных пар сравнения (т.е. для 4-х разных по возрасту и действию ЭМП) для всех пяти признаков  $x_i(t)$ .

Таблица 2

Результаты попарного сравнения средних значений рангов допустимого уровня значимости параметров variability сердечного ритма обследованных 1-4 групп с помощью непараметрического  $U$  критерия Манна-Уитни

Параметр	Величины критерия $p$ при попарном сравнении					
	1 – 2	1 – 3	1 – 4	2 – 3	2 – 4	3 – 4
SIM	0,052	0,045*	0,000*	0,778	0,001*	0,005*
PAR	0,304	0,793	0,000*	0,516	0,003*	0,001*
SSS	0,352	0,109	0,749	0,023*	0,224	0,202
SDNN	0,084	0,050	0,000*	0,655	0,037*	0,108
IBN	0,107	0,084	0,000*	0,808	0,001*	0,007*

Примечание: 1 – женщины до 35 лет без воздействия источников ЭМП, 2 – женщины после 35 лет без воздействия источников ЭМП, 3 – женщины до 35 лет под воздействием источников ЭМП, 4 – женщины после 35 лет под воздействием источников ЭМП;  $p$  – достигнутый уровень значимости (при критическом уровне  $<0,05$ ); \* – группы статистически принадлежат к разным генеральным совокупностям

Из табл. 2 следует, что для всех 30-ти разных пар сравнения, только 13 пар показали критерии Манна-Уитни  $p_{ij}<0,05$ . Остальные 17 пар показали  $p_{ij}\geq 0,05$ , т.е. эти две сравниваемые выборки могут иметь одну, общую генеральную совокупность. Такие пары статистически совпадают и они демонстрируют преобладание статистических совпадений над статистическими различиями.

Таким образом, статистика не показывает выраженных различий в параметрах организма, т.е. это идентифицируется как неопределенность 1-го типа (когда выборки статистически могут совпадать, но состояние гомеостаза  $H_1$  существенно отличается от гомеостаза  $H_2$  ( $H_1 \neq H_2$ )). Статистика не показывает различий в физиологических состояниях фактически разных (по возрасту и действию ЭМП) групп обследуемых. Для установления различий в этом случае мы предлагаем использовать ИНС на базе Neuro-Pro.

Сразу отметим, что введение всех 5-ти параметров (согласно табл. 2) и попарное сравнение тех групп, которые в рамках статистики почти не дают различий, показало сразу 4 существенных различия между сравниваемыми парами. Для примера мы представляем табл. 3, в которой представлены результаты 50-ти хаотичных настроек ИНС (представлены медианы  $Me \pm \sigma$ ). В табл. 3 мы сравнивали 1-ю и

2-ю группу испытуемых по 5-ти параметрам CCC.

Таблица 3

Результаты статистической обработки значений весов  $w_i$  после 50-ти итераций, выборки  $x_i(t)$  для групп сравнения 1-2

$w_i$	<i>SIM</i>	<i>PAR</i>	<i>SSS</i>	<i>SDNN</i>	<i>IBN</i>
$Me \pm \sigma$	0,772±0,240	0,585±0,249	0,574±0,214	0,626±0,256	0,675±0,299

Подчеркнем, что в табл. 2 ни одна пара сравнений (для всех 5-ти параметров) не показала *U* критерий Манна-Уитни менее 0,05. Все  $p_{ij} > 0,05$ , т.е. любая из этих пар может иметь одну (общую) генеральную совокупность. Статистика показывает отсутствие различий параметров CCC для двух разных возрастных групп женщин – работниц завода стабилизации конденсата (ЗСК).

Однако, табл. 3 показала существенные статистические различия по всем 5-ти параметрам CCC. При этом главным диагностическим признаком является параметр  $x_1$  – *SIM*. Для *SIM* мы имеем медиану весов  $w_i$  в виде  $Me \pm d = 0,772 \pm 0,24$  у.е. На втором месте находится показатель  $x_5$  – *INB*, который равен:  $Me \pm d = 0,675 \pm 0,299$ . Отметим, что в статистике у  $x_5$  были плохие показатели ( $p_{1,2}$  для *INB* был 0,107).

В итоге ИНС полностью разделила признаки и помогла выявить главные диагностические признаки ( $x_1$  – *SIM* и  $x_5$  – *INB*). Однако и остальные признаки показали различия. Их *Me* для весов  $w_i$  были выше 0,5, что доказывает их существенную значимость. Подчеркнем, что все 5 признаков четко ранжируются по весам  $w_i$ .

Статистический анализ выборок всех 6-ти признаков показывает очень слабое разделение выборок. Особенно это характерно для *KI*, где в табл. 1 также выдает пара (2-3, ее  $p_{2,3} = 0,018$ ) показала статистическое различие из всех 6-ти разных пар сравнения. Из табл. 2 следует, что аналогичный результат показал параметр  $x_3$  – *SSS* (тоже для  $p_{2,3} = 0,023$ ). Остальные параметры показали 2 (для  $x_4$  – *SDNN*) и более пар отличий. В статистике параметр  $x_1$  – *SIM* демонстрирует наибольшее число пар, для которых  $p_{ij} \leq 0,05$  (таких пар 4-е из всех 6-ти).

В целом, из 36-ти разных пар сравнения (это с учетом табл. 1 и 2) мы имеем только 14 пар сравнения параметров CCC, которые показали существенное статистическое отличие 4 этих пар по критерию Манна-Уитни  $p_{ij} < 0,05$ , т.е. они не имеют общую генеральную совокупность (пары статистически различаются). Однако применение искусственных нейросетей показало существенное различие для всех пар. Это показало новые возможности ИНС в экологии и медицине, когда статистика не работает. Использование ИНС открывает новые перспективы для биомедицины [3-6, 8-17, 19, 21].

**Выводы.** Детальное статистическое сравнение шести параметров CCC для четырех групп женщин

показало, что только параметры *KI* и *SSS* дают минимальное статистическое различие (из 6-ти пар сравнения только одна пара показала  $p_{2,3} < 0,05$ ). Остальные показатели дают 2-е, 3-и и даже 4-е пары различий (их  $p_{ij} < 0,05$ ). Наиболее выразительные отличия дает параметр *SIM*. Он наиболее информативен.

Однако, в целом из 36-ти разных пар сравнения только 14 пар статистически различаются. Остальные 22 пары статистически совпадают, что нами представлено как неопределенность 1-го типа. Для ее разрешения мы использовали ИНС в двух особых режимах: хаос и многократные реверберации. Это позволило диагностировать главные признаки  $x_i$  и разделить все группы, что не может сделать статистика.

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. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: Изд-во ООО «Триада», 2007. 112 с. (Серия «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 2) [Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lutsenko YuA, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Eksperimental'naya magnitobiologiya: vozdeystvie poley slozhnoy struktury: Monografiya. Pod redaktsiyey TI Subbotinoy i AA Yashina [Experimental magnetobiology: the impact of field for complex structures: Monograph. Edited by T. Subbotina and Yashin]. Moscow – Tver' – Tula: Izd-vo ООО «Triada»; 2007. Russian.]
3. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity*: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. 307 с. / Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i ehvolucii complexity: monografiya [Mathematical modeling of homeostasis and evolution of complexity: monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
4. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденева 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, Vedeneva 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.
5. 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.
6. 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.
7. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечно-сосудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59–63 / Es'kov VM, Gazya

GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyaniye promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdchnosudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of electromagnetic fields on the industrial parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*. 2016;1:59-65. Russian.

8. 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 ООО «Porto-print»; 2020. Russian.

9. 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 gomeostaticheskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.

10. 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.

11. 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 gomeostaticheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.

12. Заславский Б.Г., Филатов М.А., Еськов В.В., Манина Е.А. Проблема нестационарности в физике и биофизике // Успехи кибернетики. 2020. Т. 2, №2. С. 61–67 / Zaslavskij BG, Filatov MA, Es'kov VV, Manina EA. Problema nestacionarnosti v fizike i biofizike [The problem of non-stationarity in physics and biophysics]. *Uspekhi kibernetiki*. 2020;2(2):61-7. Russian.

13. Козлова В.В., Филатов М.А., Шакирова Л.С., Еськов В.В. Новые подходы в измерении биосистем с позиций «Complexity» W. Weaver и «Fuzziness» L.A. Zadeh // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 83–93 / Kozlova VV, Filatov MA, Shakirova LS, Es'kov VV. Novy'e podkhody v izmerenii biosistem s pozitsij «Complexity» W. Weaver i «Fuzziness» L.A. Zadeh [New approaches in biosystems measuring from the position of W. Weaver's "Complexity" and "Fuzziness" by L.A. Zadeh]. *Complexity. Mind. Postnonclassic*. 2021;1:83-93. Russian.

14. Прохоров С.А., Гумарова О.А., Монастырецкая О.А., Хвостов Д.Ю., Афганевич И.А. Нестабильные системы: проблема однородности групп // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 62–72 / Proxorov SA, Gumarova OA, Monastyreczkaya OA, Xvostov DYU, Afanovich IA. Nestabil'ny'e sistemy: problema odnorodnosti

grupp [Unstable systems: the problem of group homogeneity]. *Slozhnost' Razum. Postneklassika*. 2019;1:62-72. Russian.

15. 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 / 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;1:64-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-64-68. Russian.

16. Филатов М.А., Григорьева С.В., Горбунов Д.В., Белощенко Д.В., Фадюшина С.И. Неоднородность разовых выборок параметров функциональных систем организма человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 71–79 / Filatov MA, Grigor'eva SV, Gorbunov DV, Beloshhenko DV, Fadyushina SI. Neodnorodnost' razovy'x vy'borok parametrov funktsional'ny'x sistem organizma cheloveka [Heterogeneity of single samples of the parameters of the functional systems of the human body]. *Slozhnost' Razum. Postneklassika*. 2019;2:71-9. Russian.

17. Чемпалова Л.С., Трофимов В.Н., Мельникова Е.Г., Аксенова Ю.А., Пономарева Н.И. Нейровегетативная система приезжих жителей Югры в возрастном аспекте // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 41–47 / Chempalova LS, Trofimov VN, Mel'nikova EG, Aksenova YuA, Ponomareva NI. Nejrovegetativnaya sistema pryezhhix zhitelej Yugry v vozrastnom aspekte [Neuro-vegetative system of visiting inhabitants of UGRA in the age aspect]. *Complexity. Mind. Postnonclassic*. 2019;4:41-7. Russian.

18. Filatova O.E., Pyatin V.F., Filatov M.A., Shakirova L.S. The low temperature influence on cardiointervals under physical training of man // *Human Ecology*. 2021. №1. P. 17–21 / Filatova OE, Pyatin VF, Filatov MA, Shakirova LS. The low temperature influence on cardiointervals under physical training of man. *Human Ecology*. 2021;1:17-21.

19. Filatova O.E., Bashkatova Yu.V., Shakirova L.S., Filatov M.A. Neural network technologies in system synthesis // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. DOI: 10.1088/1757-899X/1047/1/012099 / Filatova OE, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Filatov MA. Neural network technologies in system synthesis. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. DOI: 10.1088/1757-899X/1047/1/012099

20. Grigorenko N.B., Nazina V.V., Filatov M.A., Chempalova L.S., Tretyakov S.A. New information technologies in the estimation of the third type systems // *Journal of Physics: Conference Series*. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/3/032003 / Grigorenko NB, Nazina VV, Filatov MA, Chempalova LS, Tretyakov SA. New information technologies in the estimation of the third type systems. *Journal of Physics: Conference Series*. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/3/032003

21. 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:

Газя Г.В., Еськов В.В., Стратан Н.Ф., Салимова Ю.В., Игнатенко Ю.С. Использование искусственных нейросетей в промышленной экологии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 111–114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114.

#### Bibliographic reference:

Gayza GV, Eskov VV, Stratan NF, Salimova YuV, Ignatenko YuS. Ispol'zovanie iskusstvennykh neyrosetey v promyshlennoy ekologii [The use of artificial neural networks in industrial ecology]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:111-114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114. Russian.

## ВЕЛИКИЕ ПРОБЛЕМЫ ГИНЗБУРГА И БИМЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

В.М. ЕСЬКОВ, В.А. ГАЛКИН, О.Е. ФИЛАТОВА

ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук». Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН» в г. Сургуте, ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, 628400, Россия

**Аннотация.** За последние 80 лет неоднократно поднималась проблема возможностей использования моделей и методов физики и математики для описания биосистем. В 1999 году нобелевский лауреат В.Л. Гинзбург сформулировал три «великие» проблемы, которые должна решать физика при изучении биосистем. Одна из них (квантовая механика и сознание) активно обсуждалась М.Б. Менским, но за последние годы возникли серьезные препятствия в деле применения физики для описания любых биосистем (включая и мозг). Такая ситуация связана с открытием эффекта Еськова-Зинченко. Этот эффект доказывает отсутствие статистической устойчивости выборок любых параметров  $x_i(t)$  функций организма человека. Тем самым нарушается причинно-следственная связь, которая составляет основу всей современной детерминистско-стохастической науки. Возникает необходимость создания новой теории и новых моделей, которые бы могли описывать системы третьего типа (по определению W. Weaver, 1948 г.) – живые системы.

**Ключевые слова:** хаос, эффект Еськова-Зинченко, редукция физики.

## BIOMEDICAL SCIENCES AND GINZBURG'S GREAT PROBLEMS

V.M. ESKOV, V.A. GALKIN, O.E. FILATOVA

Federal Science Center Scientific-research Institute for System Studies of the Russian Academy of Sciences, Bazovayast, 34, Surgut, 628400, Russia

**Abstract.** Over the past 80 years, the problem of the possibilities to use the models and methods of physics and mathematics to describe biosystems has been repeatedly raised. In 1999, the Nobel laureate V.L. Ginzburg formulated three "great" problems that physics must solve when studying biosystems. One of them (quantum mechanics and consciousness) was actively discussed by M.B. Mensky, but in recent years there have been serious obstacles in the use of physics to describe any biosystem. This situation is associated with the discovery of the Eskov-Zinchenko effect. This effect proves the absence of statistical stability of any parameters  $x_i(t)$  samples of human body functions. Thus, the cause-and-effect relationship, which forms the basis of all modern deterministic-stochastic science, is violated. There is a need to create a new theory and new models that could describe systems of the third type - living systems (defined by W. Weaver, 1948).

**Keywords:** chaos, Eskov-Zinchenko effect, physics reduction.

**Введение.** Выдающийся физик 20-го века E. Schrodinger в 1944 году пытался обратить внимание физиков на изучение живых систем (см. «*What is life*») [32]. Несколько позже Н.А. Бернштейн [20] и W. Weaver [33] развили эту тему и выдвинули гипотезы, которые должны бы были существенно изменить наши представления о живых системах. Однако эти гипотезы за прошедшие более 70-ти лет никем не были изучены и не доказаны.

Проблема изучения биосистем с позиций физики остается открытой. При этом методы и модели физики активно все эти годы применяются для изучения биосистем. Фактически, во всей биомедицинской науке главенствует догма о том, что биосистемы имеют причинно-следственную связь. Это означает, что они могут описываться в рамках детерминистской или стохастической науки (ДСН).

Отметим, что еще в 1948 году W. Weaver вывел все живые системы за пределы ДСН. Он их поместил в особый тип систем – системы третьего типа (СТТ) [33]. Такие СТТ, по мнению Weaver, не могут быть объектом физических моделей и теорий. Однако за эти более 70-ть лет никто так и не доказал гипотезы

Н. А. Бернштейна [20] (о «повторении без повторений») и гипотезы W. Weaver о СТТ [33].

За последние 20 лет ряду научных школ г.г. Сургута, Тулы, Москвы и Самары удалось доказать отсутствие статистической устойчивости выборок различных параметров биосистем  $x_i(t)$ . Это получило название эффекта Еськова-Зинченко (ЭЭЗ) [1,3-11,15,17,19,21,22,24,25,34]. Этот ЭЭЗ сейчас доказан в биомеханике и в физиологии нервно-мышечной системы (НМС), в физиологии сердечно-сосудистой системы (ССС), в нейронауках (при изучении нейросетей мозга – НСМ) и т.д. В целом, этот ЭЭЗ завершает дальнейшее использование динамических моделей и стохастики в изучении биосистем [1-11] и закладывает основу новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [1-11,15,17,19,21,22,24,25,28,34].

**Что послужило основой создания теории хаоса-самоорганизации?** Выступление выдающегося физика E. Schrodinger в 1944 году [32] послужило толчком для понимания особенностей динамики поведения биосистем. При этом главная проблема для физики – это проблема редукции. Можно ли

изучать и моделировать биосистемы с позиций физики? Напомним, что основу физики (а так же химии, техники) составляет догма о наличии причинно-следственных связей. Это означает, что задание (повторение) начальных условий (т.е. задание вектора состояний  $x(t_0)$ ) для биосистемы точно (в детерминизме) или в рамках стохастических функций распределения  $f(x)$ , в стохастике, определяет конечное состояние системы  $x(t_k)$ . В этом случае, прошлое (и настоящее) определяет будущее.

Если система не удовлетворяет этому свойству (будущее состояние  $x(t_k)$  не зависит от начального состояния  $x(t_0)$ ), то такие системы изучать в рамках ДСН невозможно. Об этом говорил нобелевский лауреат (2020 г.) *Roger Penrose* [30] в известной монографии: «Что означает вычислимость, когда в качестве входных и выходных данных допускаются непрерывно изменяющиеся параметры?». *R. Penrose* понимал, что нарушение причинно-следственных связей сразу выводит такие системы за пределы всей современной науки (ДСН).

Это четко понимал и *W. Weaver*, когда в 1948 году вывел все биомедицинские системы за пределы детерминизма и стохастики, всей современной ДСН. *W. Weaver* прямо указывал на то, что биосистемы (СТТ) не могут быть описаны в рамках ДСН и они требуют создания новой науки и новых теорий и методов. Более того, *W. Weaver* спрогнозировал появление этой новой науки через 50 лет. Именно это и произошло на рубеже 20-го и 21-го веков, когда Сургутская и Тульская научные школы впервые показали неустойчивость выборок биосистем.

Представим дословно эту выдающуюся цитату *W. Weaver*: «Эти новые проблемы не могут быть решены с помощью статистических методов, столь эффективных для описания среднего поведения в задачах неорганизованной сложности. Эти новые проблемы (а будущее мира зависит от решения многих из них) требуют, чтобы наука сделала третий большой шаг вперед, шаг, который должен быть еще больше, чем завоевание проблем простоты XIX века или победа XX века над проблемами дезорганизованной сложности. Наука должна в течение следующих 50 лет научиться решать эти проблемы организованной сложности».

Таким образом, *W. Weaver* впервые заговорил об особенностях биосистем и об отсутствии возможностей дальнейшего использования методов и моделей стохастики в изучении биомедицинских систем. Это связано в первую очередь именно с потерей причинно-следственных связей для СТТ. Рассмотрим этот тезис более подробно с позиции ДСН.

**Распад причинно-следственных связей в биомедицине.** Напомним, что в основе постулата о причинно-следственных связях в ДСН лежит твердое убеждение в возможности повторения любого

исходного состояния  $x(t_0)$  вектора состояния биосистемы  $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$  в  $m$ -мерном фазовом пространстве состояний (ФПС). Если мы можем повторить начальное состояние  $x(t_0)$  вектора  $x(t)$ , то в ДСН появляется возможность и прогнозирования будущего состояния  $x(t_k)$ .

Это является догмой всей ДСН, т.к. задание  $x(t_0)$  и неизменность биосистемы позволяет повторить и конечное состояние  $x(t_k)$ . Отметим, что для стохастических систем этот принцип уже нарушается. Если мы имеем *непрерывную случайную величину* (НСВ), то многократно повторяя опыт (с неизменной биосистемой) мы никогда уже не попадем в данную точку  $x(t_k)$ . Поэтому в стохастике мы работаем с выборками  $x(t_k)$ . Разработаны специальные правила, по которым все выборки можно сравнивать, но это сравнение уже приблизительное (оно не точное).

Очевидно, что в стохастике появляется первая неопределенность (*uncertainty*) и первая *complexity*, о которой говорил *W. Weaver* еще в 1948 году [33]. *Complexity* и *uncertainty* появляется в стохастике из-за невозможности повторения точки  $x(t_k)$  в ФПС при условии, что  $x(t_0)$  повторяется и с системой ничего не происходит. Конечное состояние  $x(t_k)$  неповторимо (произвольно) и мы в стохастике работаем с выборками, т.е. это уже *complexity*.

Однако *W. Weaver* пошел дальше. Он вывел СТТ за пределы стохастики (см. цитату выше), но при этом он не доказал причины такой гипотезы. Это сделали мы 20 лет назад, доказав статистическую неустойчивость выборок  $x(t)$  для СТТ и показав эффект *Еськова-Зинченко* (ЭЗ) в биомедицине. Действительно, необходимо было продолжить логику *W. Weaver* в следующем виде: если одна точка  $x(t_k)$  не может описывать стохастические системы, то и одна выборка  $x(t_k)$  для СТТ не может описывать биосистемы.

Именно это 20 лет назад авторы данного сообщения доказали сначала в биомеханике (это была гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений»), а затем и во всей биомедицине. Мы доказали статистическую неустойчивость выборок  $x(t_k)$  в биомедицине [18].

Фактически ЭЗ доказывает, что ни только одна точка  $x(t_k)$ , но и целая выборка  $x(t_k)$  не могут описывать биосистемы (СТТ по *W. Weaver*). Если одна точка или целая выборка не могут быть повторены для СТТ, то это, фактически, доказывает потерю причинно-следственных связей. Зная выборку  $x(t_k)$  для биосистемы на интервале времени  $\Delta t_1$ , мы не можем спрогнозировать (предсказать) следующую выборку  $x(t_k)$  на интервале  $\Delta t_2$  (при  $\Delta t_1 = \Delta t_2$ ). Будущее СТТ невозможно спрогнозировать в рамках ДСН [3-11,14,15,17,19].

Это и есть потеря причинно-следственных свя-

зей (нет прогноза для  $x(t_k)$ ). Мы не можем произвольно повторить выборку  $x(t_k)$  для любого параметра СТТ и тогда распадаются причинно-следственные связи. Фактически, ЭЭЗ дает ответ на главную проблему Гинзбурга: современный физико-математический аппарат не может описывать биосистемы – СТТ. Редукция законов физики на биомедицинские системы невозможна. Модели физики (ДСН) невозможно использовать в описании СТТ из-за ЭЭЗ и отсутствия прогноза будущего состояния СТТ [1-11,14,17,27,28,31].

Любая такая модель имеет исторический характер, т.к. точка  $x(t_k)$  или выборка  $x(t_k)$  были реальны, но они не могут быть повторены и спрогнозированы. Наука о биомедицинских системах имеет исторический характер, она изучает некоторые артефакты. Напомним, что в медицине твердо бытует мнение, что любая выборка параметра организма может быть повторена. Но это только миф, т.к. ЭЭЗ доказывает уникальность любой выборки СТТ, повторить (произвольно) любую выборку СТТ невозможно в принципе [1-11,15,17,19,21,22,24,25,34].

**Почему невозможна редукция законов физики на биосистемы?** Напомним, что 20 лет назад был доказан эффект Еськова-Зинченко в биомеханике. Первоначально мы регистрировали две *треморграммы* (ТМГ) подряд (многократно) и рассчитывали частоту совпадения двух соседних ТМГ. Она оказалась весьма малой  $p_{j,j+1} \leq 0,01$ . В среднем из 100-а опытов, мы получали критерий Вилкоксона  $p \geq 0,05$  в 99%. Две соседние выборки статистически не совпадали [1-11,15,17,19,21,22] с вероятностью более 0,99.

**Матрица парного сравнения выборок ТМГ одного и того же человека (без нагрузки, число повторов  $n=15$ ), использовался критерий Вилкоксона (значимость  $p < 0,05$ , число совпадений  $k=3$ )**

	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	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	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	0,01	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	0,01	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		0,51	0,00	0,00	0,01	0,70
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51		0,00	0,00	0,00	1,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	1,00	0,00	0,00	0,00	

В итоге мы начали регистрировать подряд по 15 выборок ТМГ (в каждой выборке не менее 500 точек) и сравнивать все эти 15 выборок между собой. Для

примера мы представляем типичную матрицу парных сравнений 15-ти разных ТМГ. В табл. 1 мы внесли непараметрический критерий Вилкоксона  $p$ . Если  $p_{i,j} \geq 0,05$ , то такая  $i$ -я и  $j$ -я пара могла иметь общую генеральную совокупность.

Из табл. 1 следует, что из всех 105-ти разных пар сравнений только 3 пары показали  $p_{i,j} \geq 0,05$ . Остальные пары не имеют общую генеральную совокупность, т.е. они статистически различаются. Подчеркнем, что для теппинга (произвольные колебательные движения пальца по вертикали) мы имеем небольшое увеличение числа  $k$  пар, для которых  $p_{i,j} \geq 0,05$ . Иными словами, сознание повышает долю стохастичности в 2-3 раза, но всегда  $k \leq 10\%$ .

Хаос преобладает над стохастикой и это доказывает статистическую неустойчивость выборок параметров произвольных (теппинг) и непроизвольных (тремор) движений человека. В итоге мы приходим к ЭЭЗ и доказательству гипотезы *W. Weaver* о том, что СТТ (биосистемы) не могут являться объектом исследования с позиций детерминистской и стохастической науки (ДСН) [1-11,15,17,19,21,22,24,25,34].

Подчеркнем, что ЭЭЗ глобален. Он имеет место во всей электрофизиологии, т.к. *электромиограммы* (ЭМГ), *электронейрограммы* (ЭНГ) и *электроэнцефалограммы* всегда статистически не устойчивы [1,2,5,8,10,11,15,21]. Более того, и работа сердца не может показать статистическую устойчивость [4,5,7,11,15,19,22,25,34]. Всегда мы имеем ЭЭЗ при регистрации и анализе *кардиоинтервалов* (КИ) и других параметров *сердечно-сосудистой системы* (ССС) [13,22].

Для примера мы представляем характерную табл. 2, в которой представлены матрицы парных сравнений 15-ти выборок КИ для одного испытуемого в его неизменном физиологическом состоянии. Существенно, что все эти КИ регистрировались не менее 5 минут, как того требует Европейская ассоциация кардиологов, но полученная выборка КИ (не менее 300-т значений КИ в каждой такой выборке) не может показывать статистическую устойчивость.

В табл. 2 мы имеем из 105-ти разных пар сравнения только 12 значений  $k$ , т.е. для этих  $k$  мы имеем критерий Вилкоксона  $p_{i,j} \geq 0,05$ . Такие две выборки КИ статистически совпадают. Остальные пары показывают  $p_{i,j} < 0,05$  и это доказывает ЭЭЗ и для параметров ССС. Очевидно, что ЭЭЗ глобален и он накладывает жесткие ограничения на дальнейшее использование статистики в медицине (любая выборка уникальна).

Если невозможно два раза подряд повторить одну выборку ТМГ, ТПГ, ЭМГ, ЭНГ, ЭЭГ, КИ (и других параметров организма) [12,16], то что тогда брать за

стандарт (неизменность) в медицине? Что тогда такое гомеостаз и неизменность СТТ? Подчеркнем, что числа  $k$  сильно варьируют и они не годятся в качестве стандарта. Для примера мы представляем сводную табл. 3, в которой для одного человека мы регистрировали 15 матриц (сходных с табл. 2), а всего группа состояла из 15-ти человек. Это означает, что в табл. 3 мы представляем анализ 225 матриц парных сравнений для 3375-ти выборок КИ (для всей группы из 15-ти человек).

Очевидно, что в табл. 3 числа  $k$  сильно изменяются и их среднее  $\langle k \rangle$  для всех 15-ти человек статистически не совпадают. Числа  $k$  не могут быть стандартом, т.к. они изменяются (в разных измерениях для одного и того же человека). Медицина сейчас нуждается в новых методах расчета стандарта и нового понимания гомеостаза [1,3,4,7,22]. В рамках ДСН норму (стандарт) невозможно представить из-за ЭЭЗ.

**Выводы.** Многократные повторные измерения одного и того же параметра двигательных функций организма человека приводят к доказательству ЭЭЗ. Статистическая неустойчивость любых выборок (а не только ТМГ и ТПП) параметров организма человека приводит к отрицанию причинно-следственных связей (прошлое не определяет будущее состояние СТТ). Поэтому редукция для живых систем (СТТ) невозможна, что является решением одной из великих проблем Гинзбурга.

Методы квантовой механики в изучении СТТ тоже не эффективны, т.к. не работает теория вероятностей (ЭЭЗ). Поэтому и все остальные проблемы для СТТ могут быть объяснены только в рамках ЭЭЗ. Тогда возникает глобальная проблема для всей биомедицины: что такое норма-стандарт и существуют ли стационарные режимы в поведении СТТ-complexity?

Если нет устойчивости, нет прогноза будущего, то как описывать гомеостаз, как описывать стандарт в медицине? Что вообще сейчас измеряется во всей биомедицине? Прошлое состояние любой биосистемы? Как прогнозировать будущее СТТ? На эти вопросы дает ответы новая теория хаоса-самоорганизации (ТХС), которая нами сейчас активно разрабатывается. В ТХС представлены новые понятия и новые законы для описания биосистем.

**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 modelirovaniye gomeostaza i ehvoluyucii complexity: mo-nografiya [Mathematical modelling of homeostasis and the evolution of complexity: the monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
3. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденева 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, Vedeneva 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.
4. 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 parametrov gomeostaza serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka [Chaos of parameters of homeostasis of the human cardiovascular system]. Samara: Izd-vo OOO «Porto-Print»; 2018. Russian.

**Матрица парного сравнения выборок кардиоинтервалов (КИ) одного и того же человека (без нагрузки, число повторов  $n=15$ ), использовался критерий Вилкоксона (значимость  $p<0,05$ , число совпадений  $k=12$ )**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1			0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,07	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	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	0,94	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	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		0,01	0,60	0,30	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01		0,00	0,03	0,00	0,00	0,17	0,02	0,06
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	0,00		0,40	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,03	0,40		0,00	0,00	0,25	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,17	0,01	0,25	0,00	0,00		0,00	0,04
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,83
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,83	

Таблица 3

**Число пар совпадений выборок ( $k$ ) для всех 15-ти матриц парного сравнения параметров КИ у группы испытуемых при повторных экспериментах**

Значение $k$															
№ п/п	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$	$k_9$	$k_{10}$	$k_{11}$	$k_{12}$	$k_{13}$	$k_{14}$	$k_{15}$
1	15	12	9	6	14	12	14	11	17	15	10	12	26	14	13
2	9	8	12	11	6	22	13	14	18	9	13	7	20	9	13
3	10	4	13	14	17	19	16	13	11	10	11	9	12	21	14
4	5	6	11	9	17	10	11	16	15	22	11	10	15	10	12
5	19	13	13	12	16	11	10	14	12	20	15	8	15	10	12
6	10	6	14	13	11	11	12	13	10	12	15	15	18	12	12
7	10	9	9	13	21	29	16	14	11	20	14	14	15	12	14
8	11	31	10	15	11	13	13	14	13	19	12	6	16	10	18
9	16	7	13	12	18	9	14	11	14	11	7	17	13	14	15
10	8	4	9	15	25	12	12	13	14	10	11	17	14	12	17
11	16	6	10	12	12	17	12	17	12	7	13	16	19	20	19
12	20	6	12	14	14	8	13	16	14	12	10	11	15	13	14
13	10	4	14	15	18	12	16	14	13	15	11	38	14	16	13
14	6	9	12	13	11	13	15	17	9	14	13	11	17	14	16
15	17	4	10	10	20	14	14	11	16	18	15	18	15	12	15
$\langle k \rangle$	12	9	11	12	15	14	13	14	13	14	12	14	16	13	15

5. 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.
6. 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 ООО «Porto-print»; 2020. Russian.
7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticheskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.
8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представления И.Р. Пригожина, Дж. Уилера и М. Гелл-Манна о детерминированном хаосе биосистем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 34–45. 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;2:34-45. DOI: 10.12737/20422. Russian.
9. 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.
10. 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 / Eskov VM, Pyatin VF, Eskov VV, Miller AV, Vedeneev VV. Sushchestvuyut li otlichiya mezhdru proizvol'nymi i neproizvol'nymi dvizheniyami? [Are the destiqueshes between voluntary and involuntary movement?]. Journal of New Medical Technologies. 2020; 3:88-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688. Russian.
11. 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 gomeostaticheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
12. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Иляшенко Л.К., Китанина К.Ю. Эффект статистической неустойчивости электроэнцефалограмм // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 7. С. 8–11 / Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Ilyashenko LK, Kitaniina KYu. Effekt statisticheskoy neustoychivosti elektroentsefalogram [Effect of statistical instability of electroencephalograms]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2019;168(7):8-11. Russian.
13. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Иляшенко Л.К. Новый эффект в физиологии нервно-мышечной системы человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т.167, №4. С. 400–404 / Zilov VG, Xadarcev AA, Es'kov VM, Ilyashenko LK. Novy'j e'ffekt v fiziologii nervno-my'shechnoy sistemy' cheloveka [A new effect in the physiology of the human neuromuscular system]. Byulleten' e'ksperimental'no biologii i meditsiny`. 2019;167(4):400-4. Russian.
14. 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.
15. 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.
16. Хадарцев А.А., Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Треморграфия в оценке двигательных функций // Медицинская техника. 2020. № 6. С. 13–16 / Khadartsev AA, Es'kov VV, Pyatin VF, Filatov MA. Tremorografiya v otsenke dvigatel'nykh funktsiy [Tremorography in the assessment of motor functions]. Meditsinskaya tekhnika. 2020;6:13-6. Russian.
17. 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.
18. Хадарцев А.А., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Веденеева Т.С., Игнатенко А.П. Реализация гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 3. С. 24–30 / Khadartsev AA, Pyatin VF, Es'kov VV, Vedeneeva TS, Ignatenko AP. Realizatsiya gipotezy N.A. Bernshteyna o «povtoreнии bez povtoreний» [Realization of the hypothesis of N. A. Bernstein about "repetition without repetitions"]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;3:24-30. Russian.
19. 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.
20. Bernstein N.A. The coordination and regulation of movements. New York: Oxford - Pergamon Press; 1967.
21. 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.
22. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Vokhmina J.V. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra // Advances in Gerontology. 2016. Vol. 6, No. 3. P. 191–197 / Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Vokhmina JV. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra. Advances in Gerontology. 2016;6(3):191-7.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.

27. Ginzburg V.L. "What problems of physics and astrophysics seem now to be especially important and interesting (thirty years later, already on the verge of XXI century)?" // Phys. Usp. 1999. Vol. 42. P. 353–373 / Ginzburg VL. "What problems of physics and astrophysics seem now to be especially important and interesting (thirty years later, already on the verge of XXI century)?" Phys. Usp. 1999;42 :353-73.

28. 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.

29. 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.

30. 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).

31. Prigogine I.R. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature (Free Press, 1996) / Prigogine I.R. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature (Free Press, 1996).

32. 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.

33. 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.

34. 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:**

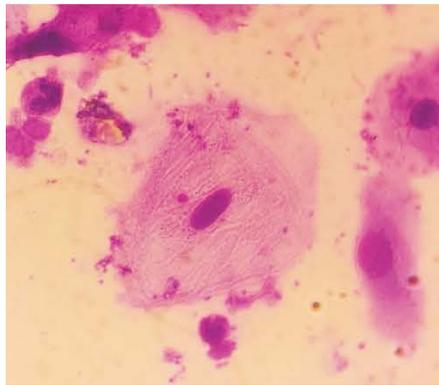
Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Великие проблемы Гинзбурга и биомедицинские науки // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 115–120. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-115-120.

---

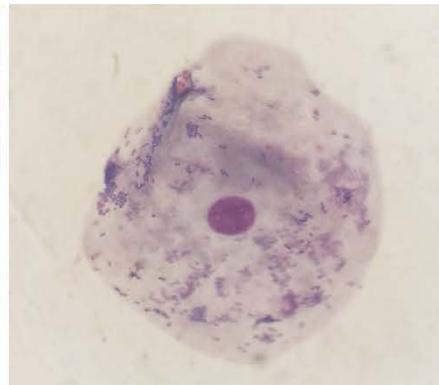
**Bibliographic reference:**

Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Velikie problemy Ginzburga i biomeditsinskie nauki [Biomedical sciences and Ginzburg's great problems]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:115-120. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-115-120. Russian.

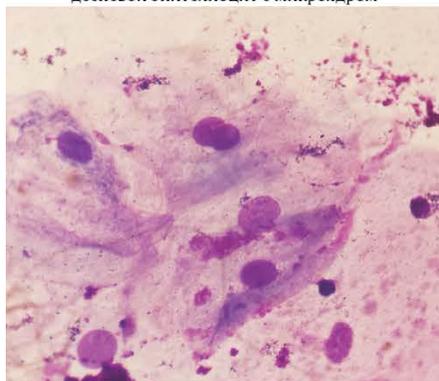
**К статье авторов: О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, З.А. Филиппова, В.Н. Калаев,  
Е.А. Калаева, А.В. Ларина.  
«Микроядерный тест в десневом эпителии у лиц с хроническим пародонтитом»  
(С. 10–14)**



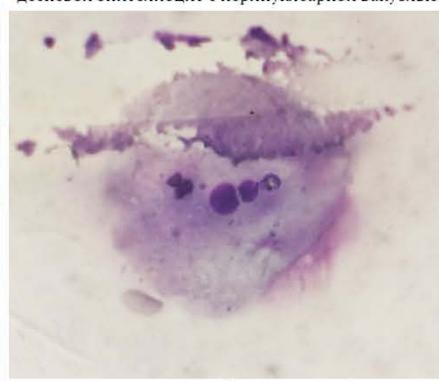
а)  
десневой эпителиоцит с микроядром



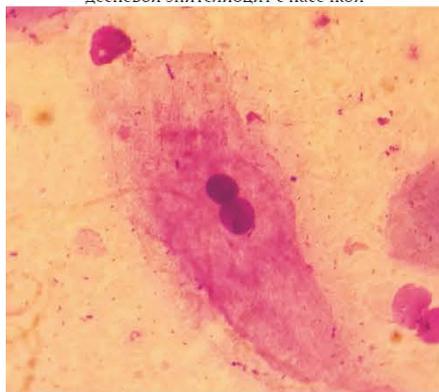
б)  
десневой эпителиоцит с перинуклеарной вакуолью



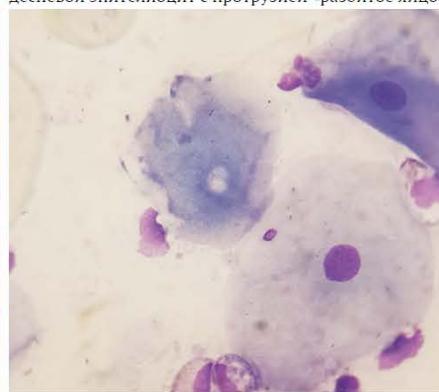
в)  
десневой эпителиоцит с насечкой



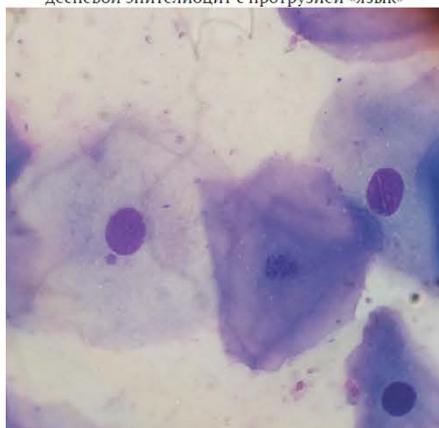
г)  
десневой эпителиоцит с протрузией «разбитое яйцо»



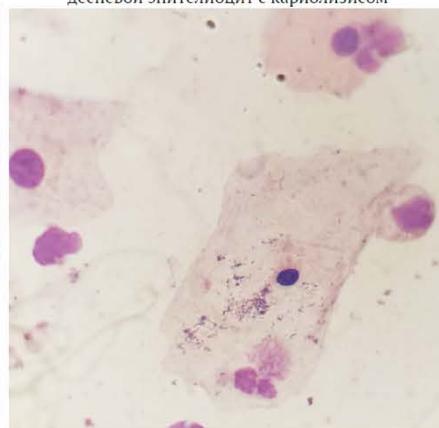
д)  
десневой эпителиоцит с протрузией «язык»



е)  
десневой эпителиоцит с кариолизисом



ж)  
десневой эпителиоцит с кариорексисом



з)  
десневой эпителиоцит с кариопикнозом

**Рис. 1. Ядерные aberrации в клетках десневого эпителия человека  
(увеличение 100×1,5×10, окрашивание по Романовскому-Гимза)**

К статье авторов: **М.М. Лапкин, А.В. Шулькин, П.А. Кулагин, А.С. Есенина, С.Г. Гуржин, В.И. Жулев, М.Б. Каплан, А.В. Шуляков.**  
**«Влияния магнитного поля, формируемого ячейками экспериментальной установки хрономагнитотерапии «РелаксМаг», на течение асептического воспаления нижних конечностей у лабораторных крыс»**  
**(С. 68–74)**



Рис. 1. Полеформирующая система и лабораторная крыса с ЭКГ электродами



Рис. 2. Экспериментальная установка

К статье авторов: **В.В. Яснецов, Д.Е. Каурова, С.Я. Скачилова, Е.Ю. Берсенева.**  
**«Действие нового производного никотиновой кислоты при ишемии головного мозга у животных»**  
**(С. 75–78)**

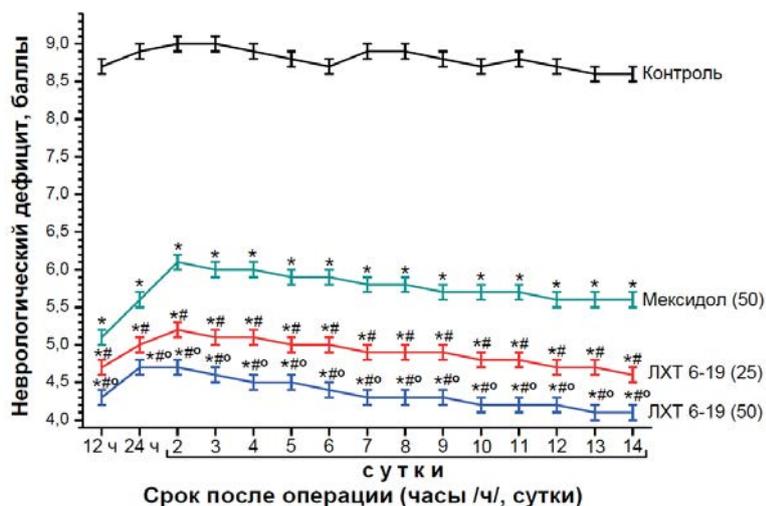


Рис. Влияние нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 6-19 и препарата сравнения мексидола на выраженность неврологического дефицита (в баллах, Мт) у крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий  
 Примечание. Дозы веществ даны в скобках в мг/кг/сутки.

Различия статистически значимы по сравнению (критерий Стьюдента): с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; с мексидолом: # –  $p < 0,05$ ; с ЛХТ 6-19 в дозе 25 мг/кг/сутки: ° –  $p < 0,05$