

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 1

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

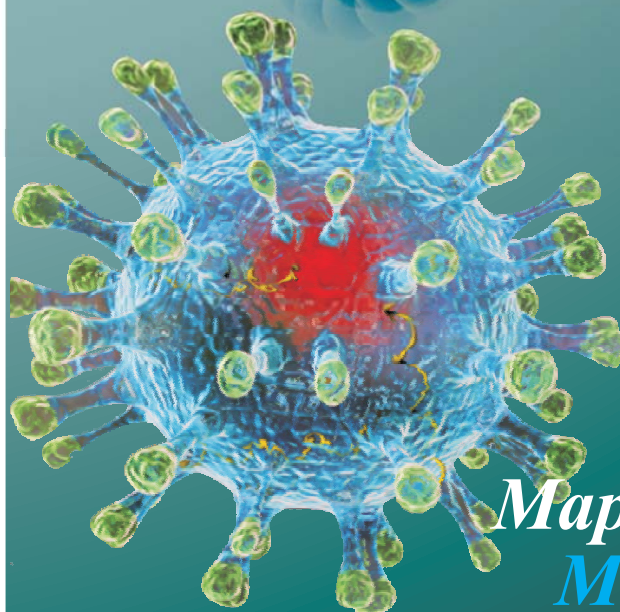
Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >



**НЕТ
COVID-19**

**Март, 2022
March, 2022**

К статье авторов: Пучков Н.А., Маркин К.В., Прочик Я.Е., Тёмный А.В., Маслов В.Е.,
Тарумов Д.А., Труфанов А.Г., Макеенко В.В.
«Трактографические аспекты микроструктурной патологии головного мозга при
шизофрении (обзор литературы)»
(С. 14–21)

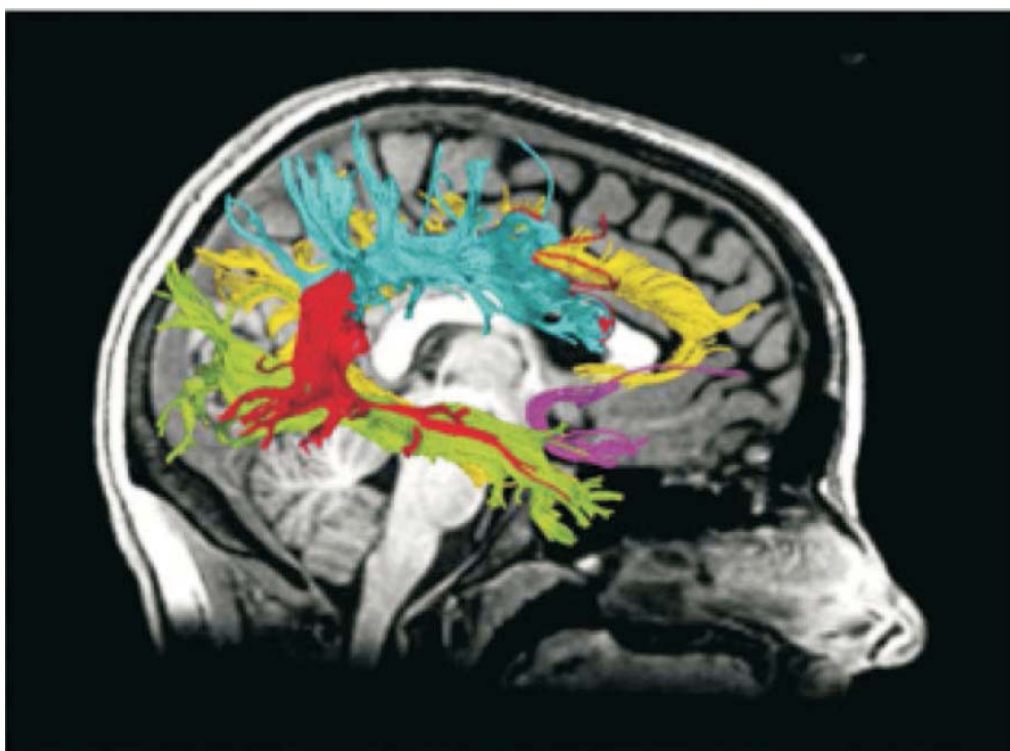


Рис. 1. Трактографическая реконструкция пяти трактов белого вещества головного мозга. Нижний продольный пучок (зеленый), верхний продольный пучок (голубой), дугообразный пучок (красный), крючковатый пучок (розовый), и часть поясной извилины (желтый) в сагиттальной плоскости (J. Seitz et al., 2016)

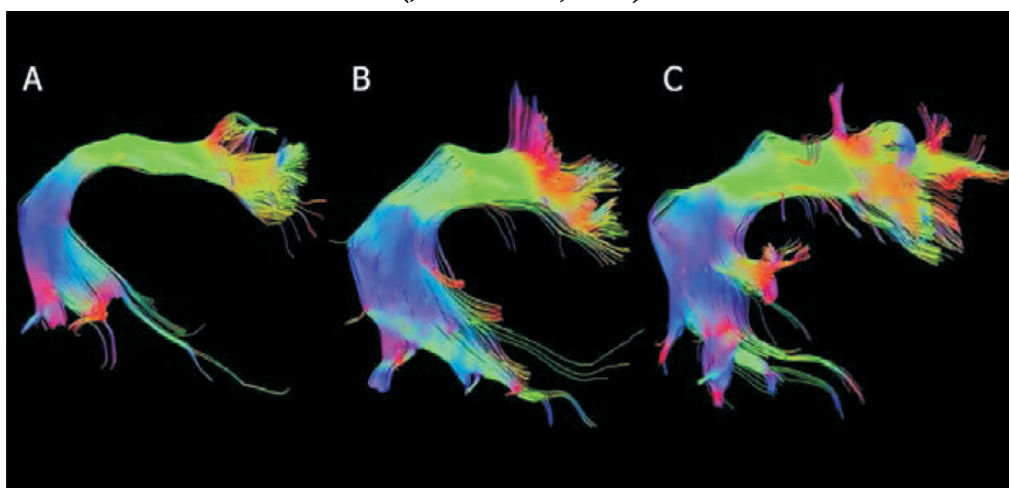


Рис. 2. Сегменты левого дугового пучка из групп: А) контроля; В) шизофрении без слуховых (вербальных) галлюцинаций; С) шизофрении со слуховыми (вербальными) галлюцинациями (L.E. Falkenberg et al., 2020)

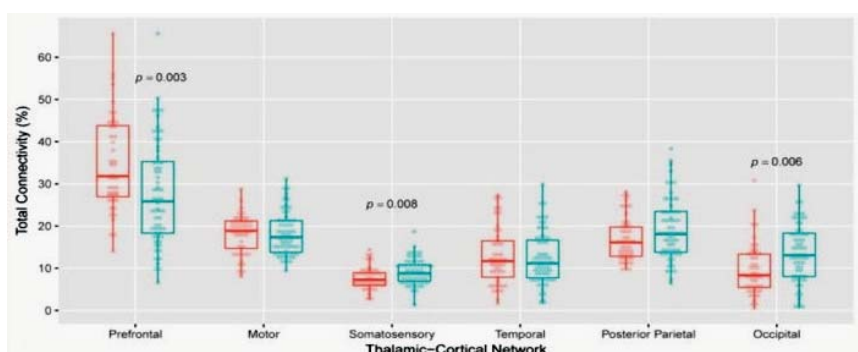


Рис. 3. Микроструктурная коннективность между корковыми областями головного мозга и таламусом у пациентов с шизофренией (зеленый) и у здоровых (красный) испытуемых (M. Giraldo-Chica et al., 2018)

DOI 10.24412/1609-2163

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2022

Индекс 72895
Объединенного
Каталога
«Пресса России»

Том 29, № 1, 2022
**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 от 01.02.2022 г. п. 499. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2020 – 0,953; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,241, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США), Semantic Scholar 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);

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 31.03.2022.

Дата выхода в свет 06.04.2022.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ 0659

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

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

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

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

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

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

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

Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);

Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);

Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

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).

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

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

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

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

Volume 29, № 1, 2022
**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 2020 is 0,953; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,241, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar 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); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Edited by E.V. Dronova

Editor E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova.

Computer make-up and production of original cover
 E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University,
 300012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Venetseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
 Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
 Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
 Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozlyev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
 Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Mariyko Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
 Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 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);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula).
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Zhrebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhyan 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);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л.К. Арыхова, И.А. Дегтев, В.А. Иванова, С.Е. Орлова, С.В. Казумян, М.О. Хундзия, В.В. Борисов, Е.М. Басин. Каппы для защиты от травм при занятиях спортом (краткая обзорная статья) 5

О.В. Евдокимова, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, И.С. Курепина. Прогнозирование исходов острого периода нетравматических внутримозговых кровоизлияний методами кластерного анализа и технологии искусственных нейронных сетей 9

Н.А. Пучков, К.В. Маркин, Я.Е. Прочик, А.В. Тёмный, В.Е. Маслов, Д.А. Тарумов, А.Г. Труфанов, В.В. Макеенко. Трактографические аспекты микроструктурной патологии головного мозга при шизофрении (обзор литературы) 14

К.Д. Рыбаков, Г.С. Седнев, А.М. Морозов, Т.С. Рыжова, Ю.Е. Минакова. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) 22

О.А. Данилина, В.Г. Волков. Распространенность пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста 29

С.О. Афанасьев, И.С. Махортова, О.Ю. Ширяев. Клиника и лечение социальной тревоги и коморбидных пищевых расстройств у студентов медицинского ВУЗа 34

Р.В. Васин, И.С. Собенников, В.Б. Филимонов, А.В. Петряев, Е.Ю. Широбакина. Трансректальная ультразвуковая интраоперационная навигация как способ повышения качества выполнения трансуретральной энуклеации аденомы предстательной железы (клинический случай) 38

С.С. Дунаевская, А.Т. Хачатрян, В.В. Деулина. Гемостазиологические нарушения при развитии гнойно-некротических осложнений культы бедра 42

Н.О. Кузнецова, Ж.Н. Сагирова, А.Ю. Губина, И.П. Захаров, Г.О. Велиев, А.А. Мельничук, И.Дхиф, А.А. Шмелёва, Д.Г. Гогниева, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов. Оценка функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при помощи регистратора одноканальной электрокардиограммы 46

Н.И. Бакулева, З.А. Воронцова, А.М. Земсков, О.Ю. Ширяев. Исключительные и парадоксальные явления в иммунологии 53

Н.С. Моисеева. Клинико-лабораторный анализ элементного состава челюстной костной ткани и остеопластических материалов по данным рентгеноспектрального микроанализа 59

Н.А. Шевкунова, Л.С. Исакова, О.В. Голова-тенко. Использование ПЦР диагностики у больных с эндокринной патологией в ортопедической стоматологии 63

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

А.А. Анисимов, А.В. Белов, Т.В. Новикова, Т.В. Сергеев, Н.Б. Суворов, А.В. Шабров. Комплекс инструментальных средств для регистрации показателей сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при постуральных воздействиях 67

И.В. Бочарин, А.К. Мартусевич, М.С. Гурьянов, А.А. Грачева. Оценка гемодинамических параметров учащихся выпускных классов города Нижнего Новгорода 72

Л.И. Баюшкина, М.В. Наприенко, Л.В. Смекалкина, Н.В. Латышева. Комплексная профилактическая терапия хронической мигрени у пациентов с коморбидной тревогой и депрессией 76

А.Р. Зайцев, А.А. Лобанов, А.В. Андронов, И.А. Гришечкина, А.И. Попов. Экспериментальное исследование воздействия пелоидов на тканевую метаболизм 81

Д.Х. Оганесян, В.Б. Брин, О.Т. Кабисов. Влияние мелаксена в условиях искусственной гипокальциемии на гемодинамические проявления кобальтовой и цинковой интоксикации в эксперименте 89

А.А. Хадарцев, Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов, Р.В. Грачев. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) 93

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Г.В. Газя, В.В. Еськов. Искусственные нейросети в оценке возрастных изменений 101

Г.В. Газя, В.В. Еськов, Е.В. Орлов, Н.Ф. Стратан. Влияние факторов севера и промышленного производства на возрастные изменения работы сердца 106

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

СПИСОК СТАТЕЙ ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» В 2021 Г. 110

CONTENTS	Page
SECTION I. CLINICAL MEDICINE	
L.K. Arykhova, I.A. Degtev, V.A. Ivanova, S.E. Orlova, S.V. Kazumyan, M.O. Hundzia, V.V. Borisov, E.M. Basin. Mouthguards to protect against injury during the sports (short review article)	5
O.V. Evdokimova, R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, I.S. Kurepina. Forecasting outcomes of the acute period of non-traumatic intracerebral hemorrhage by the method of cluster analysis and technology of artificial neural networks	9
N.A. Puchkov, K.V. Markin, Y.E. Prochik, A.V. Temniy, V.E. Maslov, D.A. Tarumov, A.G. Trufanov, V.V. Makeenko. Tractographic aspects of microstructural brain pathology in schizophrenia (literature review)	14
K.D. Rybakov, G.S. Sednev, A.M. Morozov, T.S. Ryzhova, Yu.Ye. Minakova. Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review)	22
O.A. Danilina, V.G. Volkov. Prevalence of pelvic organ prolapse among women of reproductive age	29
S.O. Afanasyev, I.S. Makhortova, O.Yu. Shiriaev. Clinic and treatment of social anxiety and comorbid eating disorders in medical students	34
R.V. Vasin, I.S. Sobennikov, V.B. Filimonov, A.V. Petryaev, E.U. Shirobakina. Transrectal ultrasound intraoperative navigation as a way to improve the quality of performing transurethral enucleation of prostate adenoma (clinical case)	38
S.S. Dunaevskaya, A.T. Hachatryan, V.V. Deulina. Haemostasiological disorders in developing purulent-necrotic complications of hip stump	42
N.O. Kuznetsova, Zh.N. Sagirova, A.Yu. Gubina, I.P. Zakharov, G.O. Veliev, A.A. Melnichuk, I. Dhif, A.A. Shmeleva, D.G. Gognieva, P.Sh. Chomakhidze, Ph.Yu. Kopylov. Assessment of myocardial function in patients with chronic heart failure using a single-channel electrocardiogram recorder	46
N.I. Bakuleva, Z.A. Vorontsova, A.M. Zemskov, O.Yu. Shiryaev. Unusual phenomenon and paradoxes of clinical immunology	53
N.S. Moiseeva. Clinical and laboratory analysis of the elemental composition of the jaw bone and osteoplastic materials according to X-ray spectral microanalysis	59
N.A. Shevkunova, L.S. Isakova, O.V. Golovatenko. Use of PCR diagnosis in patients with endocrine pathology in orthopedic dentistry	63
SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	
A.A. Anisimov, A.V. Belov, T.V. Novikova, T.V. Sergeev, N.B. Suvorov, A.V. Shabrov. A set of tools for recording the parameters of cardiovascular, nervous and respiratory systems during postural loads	67
I.V. Bocharin, A.K. Martusevich, M.S. Guryanov, A.A. Gracheva. Assessment of hemodynamic parameters of high school students of the city of Nizhny Novgorod	72
L.I. Baiushkina, M.V. Naprienko, L.V. Smekalkina, N.V. Latysheva. Preventive therapy of chronic migraine in patients with comorbid anxiety and depression	76
A.R. Zaitsev, A.A. Lobanov, S.V. Andronov, I.A. Grischevskina, A. I. Popov. Experimental study of the effect of peloids on tissue metabolism	81
D.H. Oganessian, V.B. Brin, O.T. Kabisov. Effect of melaxen in conditions of artificial hypocalcemia on hemodynamic manifestations of cobalt and zinc intoxication in the experiment	89
A.A. Khadartsev, E.M. Naumova, B.G. Valentinov, R.V. Grachev. Erythrocytes and oxidative stress (literature review)	93
SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY	
G.V. Gazya, V.V. Eskov. Artificial neuron networks for estimation of aging changes	101
G.V. Gazya, V.V. Eskov, E.V. Orlov, N.F. Stratan. Effect of north factors and industrial production on age-related changes in heart performance	106
SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES	
LIST OF ARTICLES PUBLISHED IN THE «JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES» FOR 2021	110

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Section I

CLINICAL MEDICINE

УДК: 611.716.4

DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-5-8

КАППЫ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ ТРАВМ ПРИ ЗАНЯТИЯХ СПОРТОМ (краткая обзорная статья)

Л.К. АРЬХОВА*, И.А. ДЕГТЕВ*, В.А. ИВАНОВА*, С.Е. ОРЛОВА*, С.В. КАЗУМЯН*, М.О. ХУНДЗИЯ*, В.В. БОРИСОВ*,
Е.М. БАСИН**

*Институт стоматологии им. Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России, ул. Можайский Вал, г. Москва, 121059, Россия

**Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
Волоколамское ш., д. 91, г. Москва, 125310, Россия

Аннотация. Каппы – «колпачки», которые надеваются сверху зубного ряда для достижения различных, в основном медицинских, целей. Началось их применение с конца 19, начала 20 века, на данный момент каппы прочно обосновались в арсенале спортсменов, занимающихся контактными видами спорта, а также врачей-ортодонтот и гигиенистов. В боксе, американском футболе, борьбе использование капп является обязательным, так как материал из которого сделаны спортивные каппы рассеивает силу удара, тем самым уменьшая воздействие на зубной ряд, что повышает шансы сохранить его для дальнейшей жизни. Спортивная каппа защищает зубы, кости челюстей, суставы, слизистые оболочки полости рта, мягкие ткани. Медицинские каппы служат несколько иным целям. Их используют при выравнивании, отбеливании зубов, ремотерапии и т.д. Они могут различаться по взаимоотношению с челюстями, формированию, материалу и технологии изготовления, назначению и прочее. В данной статье мы рассмотрели различные виды спортивных капп, провели сравнение, выделив преимущества и недостатки каждого вида. Также приведены рекомендации по хранению и уходу за каппами, так как правильно выстроенные алгоритмы этих процессов являются профилактикой порчи капп.

Ключевые слова: каппы, спортивные каппы, изготовление каппы, индивидуальные каппы, готовые каппы, стоматологические изделия.

MOUTHGUARDS TO PROTECT AGAINST INJURY DURING THE SPORTS (short review article)

L.K. ARYKHOVA*, I.A. DEGTEV*, V.A. IVANOVA*, S.E. ORLOVA*, S.V. KAZUMYAN*, M.O. HUNDZIA*, V.V. BORISOV*,
E.M. BASIN**

*Institute of Dentistry. E.V. Borovsky, FGAOU HE First Moscow State Medical University. THEM. Sechenov

Ministry of Health of Russia, st. Mozhaisky Val, Moscow, 121059, Russia

**Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the
Federal Medical and Biological Agency of Russia, Volokolamskoe sh., 91, Moscow, 125310, Russia

Abstract. Mouthguards - "caps" are put on top of the dentition to achieve various, mainly medical, purposes. Their change began at the end of the 19th and the beginning of the 20th century, at the moment mouthguards are firmly established in the arsenal of athletes engaged in contact sports, as well as orthodontists and hygienists. In boxing, American football, wrestling, the use of mouthguards is mandatory, since the material from which sports mouthguards are made dissipates the force of impact, thereby reducing the impact on the dentition, which increases the chances of preserving it for later life. Sports mouth guard protects teeth, jaw bones, joints, oral mucosa and soft tissues. Medical mouthguards serve slightly different purposes. They are used for leveling, teeth whitening, therapy, etc. Mouthguards - "caps" can differ in their relationship with the jaws, formation, materials and manufacturing technologies, purpose, and so on. In this article, we examined various types of sports mouthguards, made a comparison, highlighting the advantages and disadvantages of each type. Recommendations for the storage and care of mouthguards are also given, since correctly constructed algorithms of these processes are the prevention of spoilage of mouthguards.

Keywords: mouthguards, sports mouthguards, mouthguard manufacturing, individual, finished mouthguards, dental products.

Актуальность. Существуют следующие каппы: готовые, формируемые и индивидуальные [11]. Раз-

ница заключается в том, что первые являются универсальными, подходящие для всех, а третьи плотно при-

легают к зубному ряду [28]. *Carla Zamora-Olave* и ее соавторы провели эксперимент на хоккеистах. Во время тренировок спортсмены используют разные каппы и смотрят на частоту травм. Вывод был таковым: каппы, изготовленные на заказ были оценены, как более удобные и надежные, чем каппы в форме рта [28].

Иными словами, готовые каппы считаются низшими и в использование чаще всего не рекомендуются. Каппы второго типа (литые) недолговечные, чаще всего не всегда обеспечивают идеальное прилегание к зубам и сама процедура «подгонки» довольно неприятная, поэтому они сильно уступают заказным каппам [9]. Каппы третьего типа (индивидуальные) рекомендуются игрокам, играющим в более уязвимых позициях. Они и являются самыми эффективными [14]. В табл. даны характеристики капп.

Характеристики капп

Типы капп	Преимущества	Недостатки
Шаблонные (готовые)	– Низкая стоимость.	– плохо удерживаются в ротовой полости; – произношение и дыхание затруднено; – плохо выполняют защитную функцию [21]; – вызывают рвотный рефлекс [8].
Формируемые	– не затрудняют дыхание [6]; – хорошо фиксируются на челюсти.	– Неудобный процесс «подгонки».
Индивидуальные	– идеальное прилегание [9]; – защита ротовой полости [3,23]; – надежная фиксация – не возникают проблемы с речью [27]; – не затрудняют дыхание [6,20]; – уменьшают вероятность получения травм [3,23]; – не мешает при употреблении жидкости; – обеспечивают стабильную мышечную активность до и после тренировки [18,16].	– высокая стоимость.

Прочность капп. Каппы постоянно нуждаются в обновлении из-за различных механических воздействий извне. Но это не единственная причина их смены. В связи с психологическим напряжением спортсмены прикусывают каппы, в результате чего появляются различного рода разломы и трещины, все это приводит к резкому снижению защитных свойств. В течение 6 недель ношения капп приводит довольно к значительным изменениям. Например, толщина материала на резцах и клыках уменьшилась на 16%, а на молярах на 23%, поэтому рекомендуется частый осмотр данных конструкций [19].

Каппы изготовленные на основе полиуретана и этиленвинилацетата имеют разный срок службы. На образцы материалов полиуретана и этиленвинилацетата и начали наносить удары на материалы с частотой от 20 до 200 колебаний в минуту с усилием 50 Н [1].

После проведенного эксперимента было выявлено, что число циклов, необходимое для появления

внешних признаков повреждения образца из полиуретана составило 1550, а этиленвинилацетата 250.

Каппы изготовленные на основе полиуретана являются более упругими и больше сопротивляются образованию трещин.

Характеристики, которыми должны обладать спортивные каппы. Максимальная защита. Занятия спортом бывают частой причиной одной трети всех травм лица. У лиц использовавших каппы в 2 раза меньше наблюдаются орофациальные повреждения, чем у людей, которые не носят каппы. [12,13,17].

Каппы не должны вызывать рвотный рефлекс, должны обеспечивать свободное дыхание и глотание, что соответствует комфортному ношению [15].

Гипоаллергенность и биосовместимость с тканями ротовой полости, ибо могут развиваться различные реакции организма на стоматологические конструкции [22].

Таблица

Улучшение спортивных достижений, благодаря повышению концентрации. Надежная фиксация капп должна обеспечиваться как при закрытом, так и открытом рте. Они не требуют постоянного контроля [10,14].

Долгий срок службы благодаря применению качественных материалов. Каппы должны иметь оптимальную консистенцию.

Хранение капп. Правильный уход позволяет продлить срок службы изделия. Для этого надо соблюдать некоторые правила:

– Хранение капп должно производиться в специальном, вентилируемом (для избавления от запаха) контейнере.

– После каждого применения стоматологические конструкции нужно полоскать в проточной воде для смыва бактерий.

– Периодически чистить каппы зубной щеткой с пастой.

– Избегать попадания прямых солнечных лучей.

– Время от времени осматривать на наличие трещин, повреждений. Если они есть, то данное изделие необходимо заменить [25].

Уход за каппами при их использовании. Долгое время использования спортивных капп приводит к огромному скоплению микробов и бактерий. Так же каппы препятствуют слюне омывать зубы, вследствие чего подавляется защитный эффект. В связи с этим зубы были более подвержены кариесу. В статье «*The use of chlorhexidine in mouthguards*» был проведен опыт на 72 спортсменах. В разные периоды (перед тренировкой, после тренировки, после тренировки с каппой, после тренировки с каппой и хлоргексиди-

ном) собирали слюну и проводили микробиологический анализ. Результат был таковым, использование хлоргексидина приводило в резкому снижению патогенных микробов и улучшало значение *pH*. Хлоргексидин является ценным инструментом при использовании капп. Благодаря ему снижается вероятность появления кариеса [5]. Также применение казеина в каппах положительно влияет на слюноотделение, повышает значение *pH*, что отрицательно сказывается на накопление бактерий [26].

Индивидуальные каппы нуждаются в большем и частом уходе, чем готовые ибо в них есть углубления, которые способствуют максимальному скоплению бактерий.

Вывод. Травмы, появившиеся во время соревнований, могут приводить к различным исходам: от перелома зуба до летальных исходов. Защитная каппа является основным средством профилактики спортивных травм в челюстно-лицевой области. [7]. В нашей статье мы проанализировали основные разновидности капп. Проведенные исследования показывают, что готовые каппы в несколько раз более эффективны чем индивидуальные или литые.

Литература / References

1. Ибрагимов Т.И., Хан А.В., Хван В.И. Изучение прочности материалов для изготовления индивидуальных защитных спортивных каппе при ударных знакопеременных нагрузках // Стоматология для всех. 2011. № 2. С. 42–44 / Ibragimov TI, Han AV, Hvan VI. Izuchenie prochnosti materialov dlya izgotovleniya individual'nyh zashchitnyh sportivnyh kape pri udarnykh znakoperemennnykh nagruzkah [Study of the strength of materials for the manufacture of individual protective sports caps under shock alternating loads]. Stomatologiya dlya vseh. 2011;2:42–4. Russian.
2. Allison P., Tamimi F. Mouthguards should be worn in contact sports // British Journal of Sports Medicine. 2020. Vol. 54, № 17. P. 1016–1017 / Allison P, Tamimi F. Mouthguards should be worn in contact sports. British Journal of Sports Medicine. 2020;54(17):1016–7.
3. Bergman L., Milardović Ortolan S., Žarković D., Viskić J., Jokić D., Mehulić K. Prevalence of dental trauma and use of mouthguards in professional handball players // Dental traumatology. 2017. Vol. 33, № 3. P. 199–204 / Bergman L, Milardović Ortolan S, Žarković D, Viskić J, Jokić D, Mehulić K. Prevalence of dental trauma and use of mouthguards in professional handball players. Dental traumatology. 2017;33(3):199–204.
4. Chisholm D.A., Black A.M., Palacios-Derflingher L., Eliason P.H., Schneider K.J., Emery C.A., Hagel B.E. Mouthguard use in youth ice hockey and the risk of concussion: nested case-control study of 315 cases // British Journal of Sports Medicine. 2020. Vol. 54, № 14. P. 866–870 / Chisholm DA, Black AM, Palacios-Derflingher L, Eliason PH, Schneider KJ, Emery CA, Hagel BE. Mouthguard use in youth ice hockey and the risk of concussion: nested case-control study of 315 cases. British Journal of Sports Medicine. 2020;54(14):866–70.
5. D'Ercole S., Tieri M., Fulco D., Martinelli D., Tripodi D. The use of chlorhexidine in mouthguards // Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents. 2017. Vol. 31, № 2. P. 487–493 / D'Ercole S, Tieri M, Fulco D, Martinelli D, Tripodi D. The use of chlorhexidine in mouthguards. Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents. 2017;31(2):487–93.
6. Feland J.B., Hurst J., Fellingham G.W., Vehrs P.R. Effects of boil-and-bite and custom-fit mouthguards on cardiorespiratory responses to aerobic exercise // Journal of sports medicine and physical fitness. 2020. Vol. 60, № 12. P. 1513–1519 / Feland JB, Hurst J, Fellingham GW, Vehrs PR. Effects of boil-and-bite and custom-fit mouthguards on cardiorespiratory responses to aerobic exercise. Journal of sports medicine and physical fitness. 2020;60(12):1513–9.

7. Fernandes L.M., Neto J.C.L., Lima T.F.R., Magno M.B., Santiago B.M., Cavalcanti Y.W., de Almeida L.F.D. The use of mouthguards and prevalence of dento-alveolar trauma among athletes: A systematic review and meta-analysis // Dental Traumatology. 2019. Vol. 35, № 1. P. 54–72 / Fernandes LM, Neto JCL, Lima TFR, Magno MB, Santiago BM, Cavalcanti YW, de Almeida LFD. The use of mouthguards and prevalence of dento-alveolar trauma among athletes: A systematic review and meta-analysis. Dental Traumatology. 2019;35(1):54–72.
8. Gawlak D., Mańka-Malara K., Kamiński T., Łuniewska M., Mierzwińska-Nastalska E. Comparative evaluation of custom and standard boil and bite (self-adapted) mouthguards and their effect on the functioning of the oral cavity // Dental traumatology. 2016. Vol. 32, № 5. P. 416–420 / Gawlak D, Mańka-Malara K, Kamiński T, Łuniewska M, Mierzwińska-Nastalska E. Comparative evaluation of custom and standard boil and bite (self-adapted) mouthguards and their effect on the functioning of the oral cavity. Dental traumatology. 2016;32(5):416–20.
9. Gawlak D., Mierzwińska-Nastalska E., Mańka-Malara K., Kamiński T. Comparison of usability properties of custom-made and standard self-adapted mouthguards // Dental traumatology. 2014. Vol. 30, № 4. P. 306–311 / Gawlak D, Mierzwińska-Nastalska E, Mańka-Malara K, Kamiński T. Comparison of usability properties of custom-made and standard self-adapted mouthguards. Dental traumatology. 2014;30(4):306–11.
10. Golem D.L., Arent S.M. Effects of over-the-counter jaw-repositioning mouth guards on dynamic balance, flexibility, agility, strength, and power in college-aged male athletes // The Journal of Strength and Conditioning Research. 2015. Vol. 29, № 2, P. 500–512 / Golem DL, Arent SM. Effects of over-the-counter jaw-repositioning mouth guards on dynamic balance, flexibility, agility, strength, and power in college-aged male athletes. The Journal of Strength and Conditioning Research. 2015;29(2):500–12.
11. Green J., The Role of Mouthguards in Preventing and Reducing Sports-related Trauma // Primary Dental Journal. 2017. Vol. 6, № 2. P. 27–34 / Green J. The Role of Mouthguards in Preventing and Reducing Sports-related Trauma. Primary Dental Journal. 2017;6(2):27–34.
12. Knapik J.J., Hoedebecke B.L., Mitchener T.A. Mouthguards for the Prevention of Orofacial Injuries in Military and Sports Activities: Part 2, Effectiveness of Mouthguard for Protection From Orofacial Injuries // Journal of special operations medicine. 2020. Vol. 20, № 3. P. 114–116 / Knapik JJ, Hoedebecke BL, Mitchener TA. Mouthguards for the Prevention of Orofacial Injuries in Military and Sports Activities: Part 2, Effectiveness of Mouthguard for Protection From Orofacial Injuries. Journal of special operations medicine. 2020;20(3):114–6.
13. Knapik J.J., Hoedebecke B.L., Rogers G.G., Sharp M.A., Marshall S.W. Effectiveness of Mouthguards for the Prevention of Orofacial Injuries and Concussions in Sports: Systematic Review and Meta-Analysis // Sports Medicine. 2019. Vol. 49, № 8. P. 1217–1232 / Knapik JJ, Hoedebecke BL, Rogers GG, Sharp MA, Marshall SW. Effectiveness of Mouthguards for the Prevention of Orofacial Injuries and Concussions in Sports: Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Medicine. 2019;49(8):1217–32.
14. Lloyd J.D., Nakamura W.S., Maeda Y., Takeda T., Leesungbok R., Lazarchik D., Dorney B., Gonda T., Nakajima K., Yasui T., Iwata Y., Suzuki H., Tsukimura N., Churei H., Kwon K.R., Choy MMH, Rock J.B. Mouthguards and their use in sports: Report of the 1st International Sports Dentistry Workshop // Dental Traumatology. 2017. Vol. 33, № 6. P. 421–426 / Lloyd JD, Nakamura WS, Maeda Y, Takeda T, Leesungbok R, Lazarchik D, Dorney B, Gonda T, Nakajima K, Yasui T, Iwata Y, Suzuki H, Tsukimura N, Churei H, Kwon KR, Choy MMH, Rock JB. Mouthguards and their use in sports: Report of the 1st International Sports Dentistry Workshop. Dental Traumatology. 2017;33(6):421–6.
15. Mills S.C. Mandatory mouthguard rules for high school athletes in the United States // General Dentistry. 2015. Vol. 63, № 6. P. 35–40 / Mills SC. Mandatory mouthguard rules for high school athletes in the United States. General Dentistry. 2015;63(6):35–40.
16. Ohlendorf D., Romdhane M., Lehmann C., Lehmann S., Kopp S., Maurer-Grubinger C., Oremek G., Groneberg D.A., Wanke E.M. Effect of a sports mouthguard on the functional range of motion of the spine and the upper body posture in taekwondo // BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation. 2021. Vol. 13, № 1. P. 5 / Ohlendorf D, Romdhane M, Lehmann C, Kopp S, Maurer-Grubinger C, Oremek G, Groneberg DA, Wanke EM. Effect of a sports mouthguard on the functional range of motion of the spine and the upper body posture in taekwondo. BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation. 2021;13(1):5.

17. Parker K., Marlow B., Patel N., Gill D.S. A review of mouthguards: effectiveness, types, characteristics and indications for use // *British Dental Journal*. 2017. Vol. 222, № 8. P. 629–633 / Parker K, Marlow B, Patel N, Gill DS. A review of mouthguards: effectiveness, types, characteristics and indications for use. *British Dental Journal*. 2017;222(8):629-33.

18. Raquel G., Namba E.L., Bonotto D., Ribeiro Rosa E.A., Trevilatto P.C., Naval Machado M.A., Vianna-Lara M.S., Azevedo-Alanis L.R. The use of a custom-made mouthguard stabilizes the electromyographic activity of the masticatory muscles among Karate-Dō athletes // *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2017. Vol. 21, № 1. P. 109–116 / Raquel G, Namba EL, Bonotto D, Ribeiro Rosa EA, Trevilatto PC, Naval Machado MA, Vianna-Lara MS, Azevedo-Alanis LR. The use of a custom-made mouthguard stabilizes the electromyographic activity of the masticatory muscles among Karate-Dō athletes. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2017;21(1):109-16.

19. Rossi G.D., Lisman P., Leyte-Vidal M.A. A preliminary report of structural changes to mouthguards during 1 season of high school football // *Journal of Athletic Training*. 2007. Vol. 42, № 1. P. 47–50 / Rossi GD, Lisman P, Leyte-Vidal MA. A preliminary report of structural changes to mouthguards during 1 season of high school football. *Journal of Athletic Training*. 2007;42(1):47-50.

20. Schultz Martins R., Girouard P., Elliott E., Mekary S. Physiological Responses of a Jaw-Repositioning Custom-Made Mouthguard on Airway and Their Effects on Athletic Performance // *The Journal of strength and Conditioning Research*. 2020. Vol. 34, № 2. P. 422–429 / Schultz Martins R, Girouard P, Elliott E, Mekary S. Physiological Responses of a Jaw-Repositioning Custom-Made Mouthguard on Airway and Their Effects on Athletic Performance. *The Journal of strength and Conditioning Research*. 2020;34(2):422-29.

21. Sekulic M., Kühl S., Connert T., Krastl G., Filippi A. Dental and jaw injuries sustained by hooligans // *Dental Traumatology*. 2015. Vol. 31, № 6. P. 477–481 / Sekulic M, Kühl S, Connert T, Krastl G, Filippi A. Dental and jaw injuries sustained by hooligans. *Dental Traumatology*. 2015;31(6):477-81.

22. Shahi S., Özcan M., Maleki Dizaj S., Sharifi S., Al-Haj Husain N., Eftekhari A., Ahmadian E. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility // *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2019. Vol. 29, № 5. P. 368–377 / Shahi S, Özcan M, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Al-Haj Husain N, Eftekhari A, Ahmadian E. A review on

potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2019;29(5):368-77.

23. Tanaka Y., Tsugawa T., Maeda Y. Effect of mouthguards on impact to the craniomandibular complex // *Dental traumatology*. 2017. Vol. 33, № 1. P. 51–56 / Tanaka Y, Tsugawa T, Maeda Y. Effect of mouthguards on impact to the craniomandibular complex. *Dental traumatology*. 2017;33(1):51-6.

24. Tribst J.P.M., de Oliveira Dal Piva A.M., Borges A.L.S., Bottino M.A. Influence of custom-made and stock mouthguard thickness on biomechanical response to a simulated impact // *Dental Traumatology*. 2018. Vol. 34, № 6. P. 429–437 / Tribst JPM, de Oliveira Dal Piva AM, Borges ALS, Bottino MA. Influence of custom-made and stock mouthguard thickness on biomechanical response to a simulated impact. *Dental Traumatology*. 2018;34(6):429-37.

25. Tripodi D., Cosi A., Fulco D., D'Ercole S. The Impact of Sport Training on Oral Health in Athletes // *Dentistry journal*. 2021. Vol. 9, № 5. P. 51 / Tripodi D, Cosi A, Fulco D, D'Ercole S. The Impact of Sport Training on Oral Health in Athletes. *Dentistry journal*. 2021;9(5):51.

26. Tripodi D., Martinelli D., Ciaravino C., Fulco D., Tieri M., D'Ercole S. The use of casein in sport mouthguards: microbiological and ecological variations in oral cavity // *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2018. Vol. 32, № 4. P. 1045–1049 / Tripodi D, Martinelli D, Ciaravino C, Fulco D, Tieri M, D'Ercole S. The use of casein in sport mouthguards: microbiological and ecological variations in oral cavity. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2018;32(4):1045-9.

27. Zamora-Olave C., Willaert E., Montero-Blesa A., Riera-Puñet N., Martinez-Gomis J. Risk of orofacial injuries and mouthguard use in water polo players // *Dental Traumatology*. 2018. Vol. 34, № 6. P. 406–412 / Zamora-Olave C, Willaert E, Montero-Blesa A, Riera-Puñet N, Martinez-Gomis J. Risk of orofacial injuries and mouthguard use in water polo players. *Dental Traumatology*. 2018;34(6):406-12.

28. Zamora-Olave C., Willaert E., Parera L., Riera-Puñet N., Martinez-Gomis J. Experience with mouthguards and prevalence of orofacial injuries among field hockey players in Catalonia // *Dental Traumatology*. 2020. Vol. 36, № 3. P. 285–290 / Zamora-Olave C, Willaert E, Parera L, Riera-Puñet N, Martinez-Gomis J. Experience with mouthguards and prevalence of orofacial injuries among field hockey players in Catalonia. *Dental Traumatology*. 2020;36(3):285-90.

Библиографическая ссылка:

Арыхова Л.К., Дегтев И.А., Иванова В.А., Орлова С.Е., Казумян С.В., Хундзия М.О., Борисов В.В., Басин Е.М. Каппы для защиты от травм при занятиях спортом (краткая обзорная статья) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 5–8. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-5-8.

Bibliographic reference:

Arykhova LK, Degtev IA, Ivanova VA, Orlova SE, Kazumyan SV, Hundzia MO, Borisov VV, Basin EM. Kappy dlya zashchity ot travm pri zanyatiyakh sportom (kratkaya obzornaya stat'ya) [Mouthguards to protect against injury during the sports (short review article)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:5-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-5-8. Russian.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОСТРОГО ПЕРИОДА НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИМОЗГОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ МЕТОДАМИ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА И ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

О.В. ЕВДОКИМОВА*, Р.А. ЗОРИН*, В.А. ЖАДНОВ*, И.С. КУРЕПИНА**

*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия,
e-mail: neurology.rzgmu@mail.ru

**ГБУ РО «Областная клиническая больница», ул. Интернациональная, д. 3-а, г. Рязань, 390039, Россия

Аннотация. Нетравматические внутримозговые кровоизлияния составляют до 85% всех форм геморрагических инсультов и характеризуются высокой летальностью и инвалидизацией. **Цель исследования** – описать клинко-нейровизуализационные предикторы течения и исходов острого периода нетравматического parenchymatous кровоизлияния с использованием кластерного анализа и технологии искусственных нейронных сетей. **Материалы и методы исследования.** У 143 пациентов с диагнозом нетравматическое внутримозговое кровоизлияние. Проведено неврологическое обследование по шкале комы Глазго и шкале NIHSS в первый день госпитализации и на 21-й день у выживших к этому сроку больных. Оценка величины и локализации внутримозговой гематомы проводилась с помощью рентгеновской компьютерной томографии. Статистическая обработка осуществлялась методами кластерного анализа и технологии искусственной нейронной сети. **Результаты и их обсуждение.** В остром периоде нетравматического внутримозгового кровоизлияния погибло 75 пациентов, выжило 68. Наиболее значимыми предикторами летального исхода при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии в остром периоде закономерно являлись уровень расстройства сознания, степень выраженности неврологического дефицита, объём гематомы, мужской пол, в меньшей степени возраст больных. Были выделены 2 кластера среди выживших пациентов, различающиеся по исходному состоянию и динамике неврологического дефицита в острый период. Кластер 1 представлял собой группу пациентов с выраженной очаговой неврологической симптоматикой и незначительным регрессом неврологического дефицита; кластер 2 – группу пациентов с незначительной или умеренной выраженностью неврологических нарушений в 1-й день и выраженным регрессом неврологической симптоматики. Наиболее значимыми предикторами незначительного регресса неврологических расстройств являлись медиальная локализация гематомы, объём гематомы, мужской пол, возраст. **Заключение.** Современные технологии обработки данных позволяют эффективно прогнозировать исходы нетравматического внутримозгового кровоизлияния. Прогноз острого периода нетравматического внутримозгового кровоизлияния определяется как клиническими, так нейровизуализационными факторами, такими как расстройство сознания, тяжесть неврологического дефицита, локализация и объём гематомы, наличие сопутствующей патологии. Выявление других предикторов в прогнозе нетравматического внутримозгового кровоизлияния остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, предикторы прогноза, кластерный анализ, технология искусственных нейронных сетей.

FORECASTING OUTCOMES OF THE ACUTE PERIOD OF NON-TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE BY THE METHOD OF CLUSTER ANALYSIS AND TECHNOLOGY OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

O.V. EVDOKIMOVA*, R.A. ZORIN*, V.A. ZHADNOV*, I.S. KUREPINA**

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

**Ryazan Regional hospital, Internationalnaya Str., 3A, Ryazan, 390039, Russia

Abstract. Non-traumatic intracerebral hemorrhages account for up to 85% of all forms of hemorrhagic strokes and are characterized by high mortality and disability. **The purpose of the research** was to describe the clinical and neuroimaging predictors of the course and outcomes of the acute period of the nontraumatic parenchymal hemorrhage using the cluster analysis and the artificial neural network technology. **Materials and research methods.** The research involved 143 patients with the diagnosis of nontraumatic intracerebral hemorrhage. All the patients underwent neurological examination according to the Glasgow Coma Scale and the NIHSS scale on the first day of hospitalization and on the 21st day in patients who had survived by this time. The assessment of the size and localization of intracerebral hematoma was carried out using X-ray computed tomography. The statistical processing was carried out by methods of cluster analysis and artificial neural networks. **Results and its discussion.** 75 patients died, 68 survived in the acute period of the non-traumatic intracerebral hemorrhages. The most significant predictors of the lethal outcome in the acute period of the non-traumatic intracerebral hemorrhages were the consciousness impairment degree, the neurological deficit severity, the hematoma volume, the male sex, and, to a lesser extent, the patients' age. Among surviving patients there were identified two clusters differing in the initial state and dynamics of the neurological deficit in the acute period. Cluster 1 included the patients with severe focal neurological symptoms and an minor regression of the neurological deficit; cluster 2 included the patients with an severe or moderate degree of neurological disorders on the 1st day and a pronounced regression of neurological symptoms. The most significant predictors of the minor regression of neurological disorders were the medial hematoma localization, the hematoma volume, the male sex, the age. **Conclusions.** Modern data processing technologies make it possible to effectively predict the outcomes of non-traumatic intracerebral hemorrhage. The prognosis of the acute period of non-traumatic intracerebral hemorrhage is determined by both clinical and neuroimaging factors, such as the

consciousness impairment, the neurological deficit severity, the hematoma location and volume, and the concomitant pathology. Identification of other predictors in the prognosis of nontraumatic intracerebral hemorrhage remains open and requires further research.

Keywords: non-traumatic intracerebral hemorrhage, predictors of prognosis, cluster analysis, artificial neural network technology.

Введение. Геморрагический инсульт (ГИ) является серьезной медико-социальной проблемой. Только в Российской Федерации каждый год диагностируют ГИ у 43000 человек [2]. Летальность в остром периоде составляет 44–52%, инвалидность развивается у 70–75% выживших пациентов. В 2016 г. смертность от инсульта в Российской Федерации составила 123 случая на 100 тыс. населения [6]. *Неправматические внутримозговые кровоизлияния* (НВК) составляют до 85% всех форм ГИ и наиболее часто ассоциированы с *артериальной гипертензией* (АГ), в большинстве случаев, локализуются в супратенториальных отделах мозга [1,13].

Прогнозирование течения, определение факторов, влияющих на прогноз выживания, функциональное восстановление пациентов в остром периоде НВК, представляется важным с точки зрения оптимизации тактики лечения и реабилитации больных.

Многочисленные исследования, посвященные прогнозированию выживания в остром периоде НВК, однозначно указывают на предикторы смертельного исхода. Прежде всего, это возраст больного [3,7,9,13], объем гематомы [3,7,13,15], снижение уровня сознания по *Шкале комы Глазго* (ШКГ) [7,8,15] и тяжесть неврологической симптоматики по шкале *NIHSS* (*National Institutes of Health Stroke Scale* – шкала инсульта национального института здоровья) в первые сутки заболевания [12], наличие расширения желудочков за счет внутрижелудочкового кровоизлияния [7,8,13,15]. Многие авторы указывают на локализацию гематомы как фактор прогноза. Так, НВК в базальных ганглиях, а также множественные гематомы являются прогностически неблагоприятными, в то время как лобарные гематомы вследствие разрыва артериовенозных мальформаций ассоциированы с низкой летальностью. В числе прочих факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз, выявлены хирургическая эвакуация гематомы [13], наличие сахарного диабета [7], коагулопатии [9], диализная зависимость [15], повышение уровня глюкозы, фибриногена, *D*-димера в крови [8], женский пол [9]. Неоднозначные данные приводятся в отношении прогностической значимости АГ. Так, наличие АГ в анамнезе и повышение АД в остром периоде НВК описывается как прогностически неблагоприятный [13], так и благоприятный [9] фактор исхода.

Те же факторы определяют не только исход острого периода в плане выживания, но и влияют на функциональное восстановление, как в остром периоде, так и в более отдаленные сроки.

Прогностические модели, основанные на анализе большого количества разнородных признаков, требуют использования технологий и методик математической обработки, основанных на анализе многомерных данных. *Искусственные нейронные*

сети (ИНС), позволяющие реализовывать задачи классификации, кластеризации и прогнозирования, являются одним из типов моделей для машинного обучения, которые в настоящее время широко используются для диагностики, предупреждения осложнений и исходов различных неврологических заболеваний [4]. С помощью технологии ИНС были установлены корреляции между тяжестью состояния пациентов в остром периоде и исходом заболевания, выделены предикторы неблагоприятного течения ГИ (нарушения глотания, мышечного тонуса, расстройства дыхания). Для НВК аналогичные алгоритмы разработаны для прогнозирования течения на основе клинических данных с учетом возраста, лабораторных показателей, уровня *NIHSS*, ШКГ [11,14].

Цель исследования – описать клинико-нейровизуализационные предикторы течения и исходов острого периода НВК с использованием кластерного анализа и технологии ИНС.

Задачи исследования:

- 1) выделить предикторы неблагоприятного течения острого периода НВК с летальным исходом;
- 2) выделить группы с различной динамикой неврологического статуса в остром периоде с использованием кластерного анализа и технологии искусственных нейронных сетей;
- 3) описать предикторы динамики неврологического статуса при относительно благоприятном течении острого периода НВК.

Материалы и методы исследования. В исследование нами было включено 143 пациента с диагнозом НВК, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУ РО ОКБ г. Рязани в 2017 году. В исследование не включались пациенты с множественными НВК.

Средний возраст пациентов составил 66,5 лет, стандартная ошибка средней 1,26 лет; из них 78 мужчин и 65 женщин.

Всем пациентам проведено неврологическое обследование и общеклинические исследования. В качестве клинических критериев оценки тяжести общего состояния и неврологического дефицита была проведена оценка по ШКГ и шкале *NIHSS*. Оценка осуществлялась в первый день госпитализации и на 21-й день у выживших к этому сроку больных.

Показатели *NIHSS* у пациентов в день поступления составили 15 баллов (среднее значение; медиана 14 баллов, нижний квартиль 5 баллов, верхний квартиль 24 баллов).

Оценка величины и локализации внутримозговой гематомы проводилась с помощью *рентгеновской компьютерной томографии* (РКТ) головного мозга на аппарате *AquilionLightning 40* (*Toshiba*), выполняющего 64 среза, с минимальной толщиной среза до

0,5 мм. Исследование проводилось в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. Объём гематомы рассчитывался по формуле $A \times B \times C / 2$, где А – наибольший диаметр гематомы по данным РКТ, В – размер гематомы в плоскости перпендикулярной плоскости А, С – приблизительное число РКТ срезов с наличием гематомы, умноженное на толщину срезов.

Средний объём гематомы у пациентов при поступлении составил 35 мл (медиана 18 мл, нижний квартиль 6 мл, верхний квартиль 50 мл).

При описании локализации гематомы у 58 пациентов выявлена гематома базальных ганглиев, у 64 – лобарная гематома, у 21 пациента – субтенториальная гематома.

Статистическая обработка осуществлялась методами кластерного анализа и технологии ИНС.

Кластерный анализ применялся для выделения однородных групп пациентов на основе динамики балльной оценки *NIHSS* в течение острого периода НВК, применена методика *k*-средних. Данные для выделенных групп представлены в формате медиана (*Me*), нижний квартиль (*LQ*), верхний квартиль (*UQ*). Различия между группами оценивались методом непараметрической статистики на основе критерия Манна-Уитни (стандартизированный показатель – *Z*); достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Решение задачи прогнозирования исходов НМК основывалось на технологии ИНС. ИНС создавались в автоматическом режиме, осуществлялся отбор моделей, имеющих оптимальную производительность в обучающей, контрольной и тестовой выборках. Анализировалась площадь под *ROC*-кривой (кривой операционных характеристик). Статистическая обработка полученных данных и моделирование ИНС осуществлялось на основе пакета программ *Statistica 10.0 Ru*.

Результаты и их обсуждение. В остром периоде НВК (к 21-му дня) погибло 75 пациентов, выжило 68.

Наиболее значимыми различиями в количественных показателях, различающихся при летальном и относительно благоприятном исходах острого периода НВК, являлись уровень расстройства сознания, степень выраженности неврологического дефицита, объём гематомы (табл. 1).

Для решения задачи прогнозирования летального исхода в остром периоде НВК была применена технология моделирования ИНС. Из 100 ИНС была отобрана сеть с оптимальными характеристикам: многослойный персептрон с 6 входными нейронами, 4 нейронами скрытого слоя и 2 выходными (номер группы 1 – летальный исход, 2 – выживание); алгоритм обучения *BFGS*; функция ошибки сумма квадратов, функция активации скрытого слоя гиперболическая, функция активации выходных нейронов гиперболическая.

В обучающей выборке процент правильных решений 80%; (в группе 1 и группе 2 по 80%), в контрольной 93% (94% и 93% в группах 1 и 2 соответственно), в тестовой 90% (84% и 94% в группах 1 и 2 соответственно).

Таблица 1

Количественные показатели, используемые ИНС 1 в качестве предикторов исхода НВК

Показатель	Выжившие пациенты			Погибшие пациенты			Статистические различия	
	<i>Me</i>	<i>LQ</i>	<i>UQ</i>	<i>Me</i>	<i>LQ</i>	<i>UQ</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
<i>NIHSS</i> , 1 день, баллы	6,1	3,02	12,21	23,5	15,59	26,12	635	0,001
ШКТ, 1 день, баллы	15,0	15,0	15,0	11,2	6,32	13,08	750	0,001
Объём гематомы, мл	8,2	3,25	18,04	39,4	18,35	70,29	875	0,001
Возраст, годы	65,3	58,02	76,11	69,3	56,01	80,22	2195	0,151

Предикторы прогноза ранжированы в соответствии с их значимостью (чувствительностью) и представлены в табл. 2.

Таблица 2

Предикторы летального прогноза нетравматического внутримозгового кровоизлияния

Ранг	Показатель	Чувствительность
1	ШКТ суммарный балл	1,234
2	<i>NIHSS</i> суммарный балл	1,196
3	Объём гематомы	1,036
4	Локализация гематомы	1,012
5	Пол	0,997
6	Возраст	0,989

Как следует из таблицы, наиболее значимыми предикторами летального исхода НВК в остром периоде закономерно являлись уровень расстройства сознания, степень выраженности неврологического дефицита, объём, локализация гематомы, мужской пол. Меньшую значимость для прогноза заболевания имел возраст больных.

На следующем шаге нами были выделены кластеры среди выживших пациентов, различающиеся по динамике неврологического дефицита в острый период. Определение числа кластеров реализовывалось методом кластерного анализа при помощи модуля иерархических деревьев.

Выделено 2 кластера соответственно динамике состояния больных. Кластер 1 – 35 человек с выраженной очаговой неврологической симптоматикой на 1 день поступления и незначительным регрессом неврологического дефицита. Кластер 2 – 33 человека с незначительной или умеренной выраженностью неврологических нарушений в 1-й день и выраженным регрессом неврологической симптоматики.

Динамика неврологических расстройств выживших к 21 дню пациентов представлена в табл. 3.

Для решения задачи прогнозирования динамики состояния пациентов (классификация в кластер 1 или 2 на основе нейровизуализационных данных в день поступления) нами была обучена ИНС 2. ИНС 2 представляла собой сеть с архитектурой *MLP* 6-32; производительность обучения 83%, контрольная

73%, тестовая 86% (алгоритм обучения *BGFS7*; функция ошибки CE; активация нейронов скрытого слоя логистическая, выходного – софтмакс).

Таблица 3

Неврологические расстройства выживших к 21 дню больных с НБК

Параметры	Кластер 1			Кластер 2			Z	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
NIHSS 1 день госпитализации, баллы	14	12	16	4	2	5	6,65	0,001
NIHSS 21 день, баллы	11	8	14	2	1	4	6,21	0,001

Значимые предикторы незначительного регресса неврологических расстройств: медиальная локализация гематомы (чувствительность 2,74), объём гематомы (2,51), мужской пол (1,13), возраст (0,94).

Результаты нашего исследования показали, что наиболее значимыми факторами летального исхода ВМК являются тяжесть состояния пациента в дебюте заболевания, ассоциированная с нарушением уровня сознания и выраженностью неврологического дефицита, меньшую значимость имеют локализация гематомы, возраст и пол больного, что в целом соответствует результатам других исследователей [3,7,13,15]. Факторы плохого функционального восстановления в целом не отличаются от факторов летальности, за исключением возраста больного, который является значимым предиктором плохого функционального восстановления. Однако значимость разных факторов имеет различный вес в разных исследованиях, что, возможно, определяется разными методологическими подходами к анализу данных. Дополнительную роль могут иметь такие предикторы, как наличие сопутствующей патологии, отклонений в лабораторных параметрах [8,9,15]. Обращает внимание, что хирургическое лечение не имеет прогностически благоприятного значения, что, возможно, связано с показаниями к хирургическому лечению у более тяжелого контингента больных [13].

Заключение. Таким образом, современные технологии обработки данных позволяют эффективно прогнозировать исходы различных неврологических заболеваний, в том числе НБК. Прогноз острого периода НБК определяется как клиническими, так нейровизуализационными факторами, с которыми врач-клиницист сталкивается как со сверившимся фактом и на которые чаще всего радикально повлиять не может (расстройство сознания, тяжесть неврологического дефицита, локализация и объём гематомы, наличие сопутствующей патологии). Это создает довольно пессимистичное отношение к радикальному изменению прогноза при данной патологии и указывает на важность профилактических мероприятий по выявлению и адекватной коррекции факторов риска, прежде всего АГ.

Вопрос о роли нейрофизиологических предикторов, изменений гомеостатических показателей в прогнозе НБК остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Виноградов О.И., Карташева Е.Д. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти. М.: Третьяков, 2017. 144 с. / Vinogradov OI, Kartasheva ED. Pervichnaya profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: infarkta miokarda, insulta, serdechno-sosudistoy smerti [Primary prevention of cardiovascular diseases: myocardial infarction, stroke, cardiovascular death]. Moscow: Tret'yakov; 2017. Russian.
2. Заболеваемость всего населения России в 2016 году: статистические материалы. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2017 / Zabolvaemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu: statisticheskie materialy [The incidence of the entire population of Russia in 2016: statistical materials]. Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. Russian.
3. Курепина И.С., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Сорокин О.А., Леонов Г.А. Неоднородность течения острого периода геморрагического инсульта: анализ при помощи методов многомерной статистики // Наука молодых – Eruditio juvenum. 2021. Т. 9, № 1. С. 59–67 / Kurepina IS, Zorin RA, Zhadnov VA, Sorokin OA, Leonov GA. Neodnorodnost' techeniya ostrogo perioda gemorrageicheskogo insulta: analiz pri pomoshchi metodov mnogomernoy statistiki [Heterogeneity of the course of the acute period of hemorrhagic stroke: analysis using multivariate statistics methods]. Nauka molodykh – Eruditio juvenum. 2021;9(1):59–67. Russian.
4. Миранда А.А., Зорин Р.А., Жаднов В.А. Прогнозирование развития эпилептического синдрома у больных опухолями головного мозга на основе комплекса нейрофизиологических показателей и логит-регрессионного анализа // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, №2. С. 223–236 / Miranda AA, Zorin RA, Zhadnov VA. Prognozirovaniye razvitiya epilepticheskogo sindroma u bol'nykh opukholyami golovnoy mozga na osnove kompleksa neyrofiziolozicheskikh pokazateley i logit-regressionnogo analiza [Predicting the Development of Epileptic Syndrome in Patients with Brain Tumors Based on a Complex of Neurophysiological Parameters and Logit-Regression Analysis]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2017;25(2):223–36. Russian.
5. Новожилова М.А. Прогноз ранних исходов у больных с геморрагическими инсультами (по материалам нейросудистых отделений многопрофильной больницы: автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 25 с. / Novozhilova MA. Prognoz rannikh iskhodov u bol'nykh s gemorrageicheskimi insultami (po materialam neyrosoudistyykh otdeleniy mnogoprofil'noy bol'nitsy [Prediction of early outcomes in patients with hemorrhagic strokes (based on materials from the neurovascular departments of a multidisciplinary hospital)] [dissertation]. Saint Petersburg; 2010. Russian.
6. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. М.: ГеотарМЕДИА, 2019. 250 с. / Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Insul't. Poshagovaya instruktsiya [Stroke. Step-by-step instruction]. Moscow: GeotarME-DIA; 2019. Russian.
7. A novel model for predicting the outcome of intracerebral hemorrhage: Based on 1186 Patients / X.-W. He, M.D. Chen, C.-N. Du [et al.]. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020. Vol. 29(8). P. 104867 / He X-W, Chen MD, Du C-N, et al. A novel model for predicting the outcome of intracerebral hemorrhage: Based on 1186 Patients. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020;29(8):104867.
8. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / A.V. Specogna, T.C. Turin, S.B. Patten [et al.]. // PLOS One. 2014. Vol. 8, № 9. P. 96743 / Specogna AV, Turin TC, Patten SB, et al. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2014;8(9):96743.
9. Factors associated with inpatient mortality after intracerebral hemorrhage: updated information from the United States nationwide

inpatient sample / V. Javalkar, O. Kuybu, D. Davis [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020. Vol. 29, №3. P. 104583 / Javalkar V, Kuybu O, Davis D, et al. Factors associated with inpatient mortality after intracerebral hemorrhage: updated information from the United States nationwide inpatient sample. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020;29(3):104583.

10. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / J.C. Hemphill, S.M. Greenberg, C.S. Anderson [et al.] // Stroke. 2015. № 46. P. 2032–2060 / Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46:2032–60.

11. Hybrid 3D/2D Convolutional Neural Network for Hemorrhage Evaluation on Head CT / P.D. Chang, E. Kuoy, J. Grinband [et al.] // American Journal of Neuroradiology. 2018. Vol. 39, № 9. P. 1609–1616 / Chang PD, Kuoy E, Grinband J, et al. Hybrid 3D/2D Convolutional Neural Network for Hemorrhage Evaluation on Head CT. American Journal of Neuroradiology. 2018; 39(9):1609–16.

12. Intracerebral hemorrhage: current approaches to acute management / Ch. Cordonnier, A. Demchuk, W. Ziai [et al.] // Lancet. 2018.

Vol. 6, № 392. P. 1257–1268 / Cordonnier Ch, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral hemorrhage: current approaches to acute management. Lancet. 2018;6(392):1257–68.

13. Prognosis of patients with intracerebral hemorrhage / G-L. Tan, W-T. Duan, S-Y. Yang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010. Vol. 12, № 90 937. P. 2640–2642 / Tan G-L, Duan W-T, Yang S-Y, et al. Prognosis of patients with intracerebral hemorrhage. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010;12(90 937):2640–2.

14. Random forest can predict 30-day mortality of spontaneous intracerebral hemorrhage with remarkable discrimination / S.-Y. Peng, Y.-C. Chuang [et al.] // European Journal of Neurology. 2010. Vol. 17, № 7. P. 945–950 / Peng S-Y, Chuang Y-C, et al. Random forest can predict 30-day mortality of spontaneous intracerebral hemorrhage with remarkable discrimination. European Journal of Neurology. 2010;17(7):945–50.

15. The Evaluation of Prognostic Scores in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in an Asian Population: A Retrospective Study / M.J. Rui, A. Yong Yao, G.D. Singh [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020. Vol. 29, №12. P. 105360 / Rui MJ, Yong Yao A, Singh GD, et al. The Evaluation of Prognostic Scores in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in an Asian Population: A Retrospective Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020;29(12):105360.

Библиографическая ссылка:

Евдокимова О.В., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Курепина И.С. Прогнозирование исходов острого периода нетравматических внутримозговых кровоизлияний методами кластерного анализа и технологии искусственных нейронных сетей // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 9–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-9-13.

Bibliographic reference:

Evdokimova OV, Zorin RA, Zhadnov VA, Kurepina IS. Prognozirovaniye iskhodov ostrogo perioda netravmaticheskikh vnutrimozgovykh krovoizliyaniy metodami klasterного analiza i tekhnologii iskusstvennykh neyronnykh setey [Forecasting outcomes of the acute period of non-traumatic intracerebral hemorrhage by the method of cluster analysis and technology of artificial neural networks]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:9–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-9-13. Russian.

**ТРАКТОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОСТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ
(обзор литературы)**

Н.А. ПУЧКОВ, К.В. МАРКИН, Я.Е. ПРОЧИК, А.В. ТЁМНЫЙ, В.Е. МАСЛОВ, Д.А. ТАРУМОВ, А.Г. ТРУФАНОВ,
В.В. МАКЕЕНКО

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Боткинская, д. 17, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия,
e-mail: doc.puchkov@gmail.com*

Аннотация. Введение. Появившаяся в последние десятилетия возможность неинвазивной оценки структуры головного мозга открывает новые перспективы объективизации психической патологии. В обзоре освещаются существующие на сегодняшний день современные научные данные по применению методики магнитно-резонансной трактографии головного мозга при шизофрении. **Цель исследования** – изучение данных литературы о микроструктурных трактографических изменениях головного мозга у пациентов с шизофренией. **Материалы и методы исследования.** Систематический обзор отечественной и зарубежной литературы. **Результаты и их обсуждение.** Тенденция снижения фракционной анизотропии прослеживается в большинстве исследований изменений белого вещества головного мозга пациентов с шизофренией. Снижение фракционной анизотропии происходит, как у лиц, входящих в группу повышенного риска развития шизофрении, так и у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Повышение фракционной анизотропии является исключением и заставляет задуматься о характерных микроструктурных паттернах этого заболевания. Перспективным направлением изучения развития шизофрении является поиск коррелятов изменений коннективности мозга с патологической клинической симптоматикой. Например, сниженные показатели фракционной анизотропии в верхнем продольном и дуговом пучках коррелируют со слуховыми галлюцинациями. Более сложный и новый уровень исследования коннективности – исследование глобальной организации нейросетей головного мозга с помощью теории графов – позволяет объединять большие объемы данных о связях внутри головного мозга и количественно оценивать отношения между изменениями в системе нейросетей. **Заключение.** Выявляемые данные о патологии микроструктурной коннективности на основе трактографических исследований носят противоречивый характер, а вопросы клинического применения специальных лучевых методик в клинической практике остаются не до конца разработанными. Дальнейшее наращивание объема знаний может помочь решить вопросы скрининга шизофрении, выявления микроструктурных объективизирующих предикторов и критериев ремиссии заболевания, формирования трактографической классификации психических расстройств. Кроме того, в отечественной литературе практически отсутствуют данные по описываемой проблеме, что подчеркивает актуальность исследования представленной тематики.

Ключевые слова: психические расстройства, шизофрения, нейровизуализация, диффузионно-тензорная визуализация, трактография, фракционная анизотропия.

**TRACTOGRAPHIC ASPECTS OF MICROSTRUCTURAL BRAIN PATHOLOGY IN SCHIZOPHRENIA
(literature review)**

N.A. PUCHKOV, K.V. MARKIN, Y.E. PROCHIK, A.V. TEMNIY, V.E. MASLOV,
D.A. TARUMOV, A.G. TRUFANOV, V.V. MAKEENKO

*S.M. Kirov Military Medical Academy, 17 Botkinskaya Str., Saint Petersburg, 194044, Russia,
e-mail: doc.puchkov@gmail.com*

Abstract. Background. A possibility of a non-invasive assessment of the brain structure, which has appeared in recent decades, provides new horizons for the formation of an objective picture of mental pathology. The review highlights current scientific data on the use of the tractography in schizophrenia. **The research purpose** was to examine literature data on microstructural tractographic changes in patients with schizophrenia. **Materials and methods.** Systematic review of domestic and foreign literature was carried out. **Results and its discussion.** Decreasing fractional anisotropy values are the most consistent finding in studies related to white matter alterations in patients with schizophrenia. Decreased fractional anisotropy values occurs both in subjects vulnerable for schizophrenia and in patients with the first episode of schizophrenia (including drug-naïve patients). Increasing fractional anisotropy values is an exception, and the nature of it is still unclear. Another encouraging area of studying the development of schizophrenia is the search for correlates of changes in structural connectivity with various clinical symptoms. For example, reduced fractional anisotropy values in the superior longitudinal and arcuate fasciculus are associated with the presence of auditory hallucinations. A more complex and new level of white matter connectivity research is a study of the global organization of neural networks using graph theory, which allows combining large amounts of data on connections within the brain and quantify the relationships between changes in the neural network system. **Conclusions.** The detected results on the pathology of microstructural connectivity based on studies are controversial, and the issues of clinical application of special imaging techniques in clinical practice remain not fully developed. Further knowledge building can help address issues in the following areas: schizophrenia screening, identification of microstructural objectifying predictors and criteria for disease remission, formation of a tractographic classification of mental disorders. In addition, in the domestic literature there is practically no data on the described problem, which emphasizes the relevance of the study of the submitted topics.

Keywords: mental disorders, schizophrenia, neuroimaging, diffusion-tensor imaging, tractography, fractional anisotropy.

Введение. Прижизненное изучение микроструктуры головного мозга (ГМ) является принципиально новым направлением в психиатрии и лучевой диагностике, позволяющим раскрыть особенности патогенеза психической патологии. В последнее время объем научных данных о патологических изменениях белого вещества головного мозга при шизофрении значительно увеличился благодаря внедрению в практику методики магнитно-резонансной трактографии.

Микроструктурные изменения вещества ГМ не визуализируются при рутинном магнитно-резонансном сканировании головного мозга пациентов с шизофренией. Методика микроструктурной оценки – *диффузионно-тензорная визуализация* (ДТВ) с трактографией позволяет объективно количественно и качественно оценивать состояние проводящих путей белого вещества головного мозга [1].

В основе методики лежит оценка направленности диффузии молекул воды в головном мозге. Качественный показатель диффузии – *фракционная анизотропия* (ФА). Этот показатель находится в пределах от 0 (изотропная – одинаковая диффузия в разных направлениях) до 1 (анизотропная – не одинаковая диффузия в разных направлениях). При отсутствии повреждений мембран и миелиновой оболочки аксонов молекулы движутся в одном направлении, увеличивая ФА. Появление различных микроструктурных нарушений и патологических образований увеличивает изотропию движения молекул воды, и уровень ФА уменьшается.

Существуют другие показатели: *аксиальная диффузивность* (АД), *радиальная диффузивность* (РД), *средняя диффузивность* (СД). АД связана с диффузией воды параллельно трактам, ее снижение может отражать аксональное повреждение, уменьшение калибра или менее последовательную ориентацию аксонов. РД демонстрирует диффузию воды перпендикулярно трактам, ее повышение может быть связано с утратой миелина, аксонов или с менее плотным расположением аксонов. СД усредняет показатели АД и РД [41]. Изменения ФА и связанных показателей в структурах ГМ и проводящих путях выявляются при психических расстройствах (шизофрения, органические депрессивные расстройства), неврологических заболеваниях (эпилепсия, рассеянный склероз [37], боковой амиотрофический склероз [12], эссенциальный тремор, травмы позвоночника [11]) и ряде других расстройств [30].

Методика трактографии позволяет реконструировать трехмерные изображения комиссуральных, ассоциативных и проективных трактов. Обработка получаемых данных предоставляет возможность сравнить показатели диффузии трактов, длину и другие их характеристики. Кроме того, визуализация проводящих путей головного мозга, проходящих в

близости патологических образований, предоставляет помощь в планировании нейрохирургического вмешательства [25,34,49].

Более сложным вариантом оценки связности структур ГМ является анализ данных ДТВ с помощью теории графов (анализ графа). Последний используется в достаточно широком спектре отраслей: здравоохранении, кибербезопасности, биологии, биофизике [32,39], социологии, менеджменте, автоматизации, логистике и многих др. [3]. Для нейронаук анализ графа необходим для понимания архитектоники, развития, эволюции связей ГМ, а также для текущей оценки его структурно-функционального состояния в норме и при патологии [42]. Внутри такого подхода мозг рассматривается, как граф, состоящий из набора узлов (структуры или регионы) и граней, осуществляющих взаимодействие между этими узлами (аксональные проекции, проводящие пути, тракты) [24]. Наиболее часто оценивают следующие структурные характеристики нейросетей: глобальная эффективность, коэффициент кластеризации, локальная эффективность коэффициент «малый мир» [2,30,44].

В обзоре освещаются существующие на сегодняшний день современные научные данные по применению методики ДТВ с трактографией при шизофрении. В статье собраны данные анализа отдельных структур головного мозга, связей между его структурами, корреляции с клиническим проявлениями и результатами тестовых и психометрических методик, результаты анализа теории графов.

Цель исследования – изучение данных литературы о микроструктурных трактографических изменениях в головном мозге у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы исследования. Выполнен систематический обзор исследований, опубликованных на русском и английском языках с 1994 по 2019 годы с преимущественным включением (более 57%) данных за последние 7 лет. Поиск статей выполнен с использованием баз данных *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate*, *GoogleScholar* и *eLibrary*. Использование более ранних научных работ является обоснованным, так как указанные источники являются фундаментальными в области нейровизуализации психических расстройств.

Результаты и их обсуждение. Среди всего массива изученных с целью написания статьи научных данных, преобладают результаты трактографических исследований отдельных структур головного мозга при шизофрении. В исследовании *J. Seitz et al.* (2016) проанализированы связи в белом веществе пациентов с ранней шизофренией (1-39 месяцев после дебюта), имеющие важное значение в патогенезе заболевания – крючковатый пучок, поясная извилина, нижний продольный пучок, верхний продольный пучок и дуговой пучок (рис. 1*). Они выяснили, что у па-

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

циентов по сравнению с контрольной группой отмечается снижение ФА и повышение РД в правом дуговом пучке, правой поясной извилине и правом нижнем продольном пучке [38].

В своем исследовании А. Voineskos *et al.* (2010) выявили снижение ФА у молодых пациентов с шизофренией (55 лет и младше) в левом крючковатом пучке и в правой поясной извилине, в отличие от более старших пациентов (56 лет и старше), у которых не было значимой разницы в показателях ФА по сравнению с группой контроля. Такие возрастные различия могут свидетельствовать о замедлении патологических изменений белого вещества у пациентов с шизофренией старшего возраста [47].

При оценке межполушарного взаимодействия у пациентов с шизофренией Gómez-Gastiasoro *et al.* (2019) продемонстрировали снижение ФА в коленце мозолистого тела (МТ) [19]. Активный рост МТ приходится на период 20–30 лет [29], что соответствует типичному возрасту манифестации шизофрении [22]. Известно, что коленце МТ начинает активно развиваться позже, чем валик МТ [27,28], что делает его более уязвимой структурой вещества ГМ в начале развития шизофрении.

Снижение средней ФА и повышение средней РД было также отмечено этими же авторами в левом фронтальном тракте – тракт от колена МТ к левому фронтальному полю (левая лобная извилина). Анатомическими регионами, входящими в этот тракт, являются передний лучистый венец, передний лимб внутренней капсулы (передняя таламическая лучистость и нижний лобно-затылочный пучок), внешняя капсула (нижний лобно-затылочный пучок), нижняя и верхняя лобные извилины, коленце мозолистого тела, поясная извилина [19].

В другом исследовании было обнаружено значительное снижение ФА по сравнению со здоровыми у пациентов с шизофренией в таких регионах как МТ, лимб внутренней капсулы (передний, задний и левый), свод, правая наружная капсула и верхние мозжечковые ножки билатерально [51].

Наиболее значимыми отличиями ГМ в группе здоровых по сравнению с пациентами с первым эпизодом шизофрении в исследовании посвященном классификации эндогенной патологии, основанной на трактографических данных, были показатели СД нижнего продольного пучка, в частности ее повышение. Также значимым для различения групп выявлен классический паттерн снижения ФА и повышения РД и СД в коленце мозолистого тела [13].

У обследованных с высоким клиническим риском развития шизофрении чаще проявляется снижение ФА в верхнем и нижнем продольном, нижнем лобно-затылочном пучках и др. Такое снижение является промежуточным между показателями ФА здоровых лиц и пациентов с первым эпизодом шизофре-

нии. Лица, у которых в дальнейшем была диагностирована шизофрения имели сниженные значения ФА в некоторых лобных и подкорковых регионах, в отличие от лиц, у которых шизофрения не развилась. В исследованиях близких родственников пациентов с шизофренией показатели ФА также были промежуточными по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с шизофренией в верхнем и нижнем продольном, нижнем лобно-затылочном, поясном пучках и др. [8].

При оценке микроструктуры ГМ пациентов с первым эпизодом шизофрении наиболее логичным представляется снижение ФА во внутренней капсуле, находящейся между базальных ядер. Внутри последних находится большое количество дофаминовых рецепторов, вовлеченных в антипсихотическую активность. Изменения белого вещества в передней таламической лучистости у пациентов с первым эпизодом шизофрении поддерживают данные гипотезы таламокортикального «разъединения». Снижение показателей ФА также определяется в правом переднем поясном пучке, кортикоспинальном тракте, левом парагиппокампальном белом веществе, МТ, верхнем продольном и нижнем лобно-затылочном пучках у пациентов с первым эпизодом шизофрении и первым психотическим эпизодом. Отлично от других результатов встречаются данные о повышении ФА, которые, вероятно, отражают «гиперконнективность», преимущественно в стволе ГМ, мозжечке, межполушарных и длинных ассоциативных путях у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получавших лекарственной терапии. Стоит отметить, что данные о снижении ФА коррелировали со временем, проведенным пациентом без терапии, и выявляемой продуктивной симптоматикой. Другие исследования показали повышение ФА в нижней лобной, пре- и постцентральных извилинах, передней части и теле поясного пучка, передних таламических ножках, зрительных лучистостях, задней части наружной капсулы. Патологические основы могут заключаться в избыточном влиянии дофамина, приводящему к большей, чем требуется нейрональной активности. Такая активность может приводить к избыточному развитию инактивных волокон белого вещества, ассоциированных с патологическим присвоением мотивационной значимости объектам [8].

При изучении патологических микроструктурных изменений связей между структурами головного мозга при шизофрении E. Ji *et al.* (2019) выявили как повышенные, так и пониженные показатели фракционной анизотропии поверхностных коротких трактов [20]. С одной стороны, пониженные показатели *general fractional anisotropy (GFA)* (является аналогом ФА) встречаются значительно чаще. Так левостороннее снижение анизотропии отмечено в трактах между следующими регионами: хвостовая передняя

поясная извилина – прецентральная извилина, медиальная орбитофронтальная извилина – верхняя височная извилина, оперкулярная часть нижней лобной извилины – островок, задняя поясная извилина – островок. Снижение анизотропии билатерально отмечалось в связях между следующими регионами: средняя лобная извилина – прецентральная извилина, оперкулярная часть нижней лобной извилины – прецентральная извилина. Правостороннее снижение *GFA* отмечалось между следующими регионами: нижняя теменная извилина – средняя височная извилина, латеральная орбитофронтальная извилина – ростральная средняя лобная извилина, задняя поясная извилина – надкраевая извилина, ростральная средняя лобная извилина – верхняя лобная извилина [26]. С другой стороны, отмечены повышенные показатели *GFA* в трактах, соединяющих регионы, участвующих в формировании *сети пассивного режима работы мозга* (СПРРМ). СПРРМ – совокупность регионов ГМ, активных в его «спокойном» состоянии, когда отсутствует необходимость решения даже самых простых когнитивных задач [18], при «погружении в себя», самоанализе и медитации, извлечении автобиографической памяти или представлении будущего [14]. В формировании СПРРМ участвуют медиальная префронтальная кора, медиальная височная кора (задняя поясная кора, ретроспленальная кора), предклинье, медиальные височные регионы (парагиппокамп, гиппокамп), латеральная височная кора, латеральная теменная кора (ангулярная извилина, задняя надкраевая извилина) и латеральная фронтальная кора [4]. Повышение *GFA* было выявлено между левой нижней теменной извилиной и левой средней височной извилиной, задней поясной извилиной и предклиньем [26], что обеспечивает повышение функциональной коннективности сети, которое наблюдается у пациентов с шизофренией по данным функциональной магнитно-резонансной томографии [16,21,52].

Вопрос изменения белого вещества под влиянием лекарственных препаратов, длительности заболевания, или гетерогенности ответа структур ГМ пациента на терапию остается дискуссионным. Существующие исследования показывают как повышение, так и снижение *ФА* под воздействием лечения [8].

Наиболее клинически ориентированными являются научные статьи, демонстрирующие корреляции данных трактографии с клиническими данными, результатами тестовых и психометрических методик. Однако, такие статьи среди всех нами проанализированных, встречаются значительно реже (не более 5-7%), что свидетельствует о необходимости расширения указанных исследований.

По данным *Chawla N. et al.* (2019), пациенты с шизофренией, у которых отмечались слуховые галлюцинации, демонстрировали значимо сниженные показатели

ФА в верхнем продольном пучке и дуговом пучке головного мозга с обеих сторон по сравнению с пациентами без слуховых галлюцинаций и здоровой группой [9]. *L.E. Falkenberg et al.* также выявили, что пациенты с вербальными галлюцинациями имеют значительно более длинные тракты в левом дуговом пучке по сравнению со здоровыми испытуемыми (рис. 2) [15].

В исследовании *J. Seitz et al.* (2016) отметили, что снижение *ФА* и повышение *РД* в правом нижнем продольном пучке и дуговом пучке ассоциировано с выраженностью проявлений позитивной симптоматики (по данным шкалы *SAPS*). Также сниженные показатели *ФА* в правом поясном пучке оказались связаны с более низкими результатами оценки рабочей памяти и скорости мышления [38]. Поясной пучок – важная группа аксонов, соединяющая лобный, теменной, медиальный височный регионы, связывая подкорковые ядра с поясной извилиной [7]. Указанные нейрокогнитивные ухудшения наиболее заметны у пациентов с ранней шизофренией [33,48]. Оценка скорости мышления производилась с помощью теста замены символов цифрами и теста «прокладывания» пути (части А), рабочей памяти – тестом Векслера (*WMS-III*) *Spatial Span* и *Letter-Number Span* [38].

E. Tyburski et al. провели исследование (2020), показавшее снижение *ФА* у пациентов с шизофренией в поясном пучке билатерально. Также исследователи выявили отрицательную корреляцию между показателями *ФА* в левом поясном пучке и уровнем персеверативных ошибок в тесте оценки исполнительных функций *BCST*. Высокие показатели ошибок указывает на то, что пациент с шизофренией не может определить соответствующее правило или недостаточно гибок, чтобы перейти от неправильного к правильному принципу сортировки при тестировании [46].

Gómez-Gastiasoro et al. (2019) выявили отрицательную корреляцию между средней *ФА* в правом фронтальном тракте и показателями способности к вербальному обучению и запоминанию – отличительному признаку познавательной дисфункции у пациентов с шизофренией [19]. *W. Zhao et al.* (2018) описали значимые ассоциации показателей средней *ФА* в наружной капсуле и данными шкалы *PANSS* (*N* и *T* части). Снижение средней *ФА* было ассоциировано со ухудшением симптоматики [51].

Наличие у пациентов с первым эпизодом шизофрении сниженного *ФА* в трактах между правым таламусом и следующими регионами: правой поясной корой, латеральной орбитофронтальной корой и правой венотролатеральной префронтальной корой – также показали в своей работе *Hamoda H.M. et al.* (2019). В последнем тракте – между правым таламусом и правой венотролатеральной префронтальной корой – также выявлено повышение *РД*. Снижение уровня *ФА* коррелировало со снижением показателей по шкалам оценки социального функционирования: *GAF*, *GF*: *Social*, *GF*: *Role* [23].

По данным *Marenco S. et al.* (2012) пациенты с шизофренией имели сниженную коннективность между таламусом и префронтальной корой. Снижение выявлено в обоих полушариях, но изменения в левом полушарии были наиболее выражены. Пациенты с шизофренией имели повышенные показатели коннективности таламуса с соматосенсорной корой (билатерально) и затылочной корой (более в левом полушарии), что продемонстрировано на рис. 3. Сниженная коннективность выявлялась между двумя кластерами медиодорсального таламуса и в латеральной префронтальной коре в верхней, средней и нижней лобной извилине. Также было доказано, что коннективность между префронтальной корой и таламусом положительно коррелирует с показателями рабочей памяти (*WMS-III Working Memory Index*) [17]. Коннективность исследуемой области коры с таламусом подсчитывалась делением количества *samples* (трактов) из любого таламического вокселя, достигающих исследуемого коркового региона, на общее количество трактов из всех таламических вокселей, достигающих любого коркового региона [31].

M.M. Bohlken et al. в 2016 году опубликовали результаты исследования у дискордантных близнецов. Изучали две группы близнецов. В первой группе были пациенты с шизофренией и их монозиготные близнецы, во второй – пациенты с шизофренией и их дизиготные близнецы. Цель исследования была определить связь «целостности» ГМ с генетической предрасположенностью к развитию шизофрении. ФА, как мера «целостности» белого вещества, была снижена у близнецов с шизофренией и объяснена общими генами в 83,4% случаев. Нарушение коннективности происходит под влиянием наследственных факторов, ответственных за развитие шизофрении [6].

W. Zhao et al. в своем исследовании (2018) проанализировали межрегиональные анатомические связи ГМ у пациентов с шизофренией. С помощью анализа *network-based statistic (NBS)* [50] были найдены две нарушенные подсети. Первая состояла из 26 областей, включающих в основном меж- и внутриполушарные лобные и подкорковые связи. Вторая включала 5 связей между и внутри теменной и подкорковой зонами. Стоит отметить, что все показатели связности были ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой. Эти связи включали три основные узловые группы: лобная (особенно верхняя лобная извилина), теменная (верхняя теменная доля и предклинье) и подкорковая (преимущественно таламус) [51].

Вопрос изменения белого вещества под влиянием лекарственных препаратов, длительности заболевания, или гетерогенности ответа структур ГМ пациента на терапию остается дискуссионным. Существующие исследования показывают как повышение, так и снижение ФА под воздействием лечения [8].

Анализ сетей с помощью теории графов позволяет объединять и количественно оценивать отношения между широко распространенными изменениями в нейросетевых системах. Существует два различных измерения, на основе которых представляется организация нейросетей: сегрегация и интеграция. *Сегрегация* – способность специализированной обработки внутри плотно взаимосвязанных узлов, кластеров или модулей нейросети ГМ. *Интеграция* – способность быстро комбинировать специализированную информацию из разнообразных узлов, регионов [24]. К характеристикам сетевой интеграции относятся: глобальная эффективность, характерная длина пути. К характеристикам сетевой сегрегации относятся: коэффициент кластеризации, транзитивность, модулярная структура, модулярность, локальная эффективность [10] (также рассматривается, как характеристика локальной интеграции [35]). Отдельно рассматривается коэффициент «малый мир». Выделяют характеристики централитета: степень посредничества и др.; характеристики устойчивости сети: коэффициент ассортативности и др. [36].

Характерная длина пути – средняя кратчайшая длина пути между парой узлов. Глобальная эффективность – мера эффективности передачи информации между парой узлов в графе, обратно пропорциональна средней кратчайшей длине пути [10,36].

Коэффициент кластеризации – доля соседних узлов, которые также являются «соседями» друг для друга или доля треугольников внутри графа [36]. Локальная эффективность – мера эффективности передачи информации, ограниченной соседними узлами [10].

Степень посредничества – доля всех кратчайших путей в сети, которые проходят через исследуемый узел [36].

Коэффициент «малый мир» – тип графа, в котором может быть достигнуто большинство узлов от каждого другого узла по наименьшему количеству связей. Считается, что сетевая организация ГМ одновременно совмещает противоположные требования функциональной интеграции и сегрегации [45]. Поэтому хорошо продуманная анатомическая сеть может сочетать наличие функционально специализированных (сегрегированных) модулей с надежным количеством межмодульных (интегрирующих) связей. Такой дизайн обычно называют «малым миром» и действительно кажется повсеместной организацией анатомической связности [5,43]. Однако эта характеристика больше подходит для структурной коннективности, чем для функциональной [36].

Невзвешенные параметры эффективности информативны для понимания топографии связей, а взвешенные – для силы связей [6].

В своем исследовании *S.H. Shon et al.* (2018) продемонстрировали ухудшение глобальной организа-

ции структурных нейросетей ГМ. При этом глобальная эффективность, локальная эффективность, коэффициент кластеризации и средняя сила коннективности были значимо снижены у пациентов с шизофренией. Средняя степень посредничества была выше у пациентов с шизофренией [40].

В исследовании *M.M. Bohlken et al.* (2016) ФА-взвешенная локальная эффективность была снижена во фронтальном, стриарном и таламическом регионах при шизофрении по сравнению с нормой [6].

W. Zhao et al. в своем исследовании (2018) также анализировали нейросети ГМ при шизофрении с помощью теории графов. Характеристики сетей сравнивались по следующим показателям: уровень, сила сети, глобальная эффективность, локальная эффективность, и показатель «малого мира». Все значения были значительно ниже у пациентов с шизофренией, по сравнению с нормой [51].

Тенденция снижения ФА (равно как и повышение РД и СД) прослеживается в большинстве исследований, связанных со сравнением микроструктуры головного мозга пациентов с шизофренией и здоровых испытуемых. ФА снижается в отдельных анатомически установленных трактах внутримозгового (правый дуговой пучок, поясная извилина, нижний продольный пучок, свод и др.) и межполушарного взаимодействий (МТ). Снижается ФА в целом и в искусственных нейросетях с произвольными соединениями разных структур, таких как хвостовая передняя поясная извилина – прецентральная извилина, медиальная орбитофронтальная извилина – верхняя височная извилина и др. Снижение ФА происходит, как у лиц, входящих в группу повышенного риска развития шизофрении (в верхнем и нижнем продольном, нижнем лобно-затылочном, поясном пучках), так и у пациентов с первым эпизодом шизофрении (в правом переднем поясном пучке, левом парагиппокампальном белом веществе, МТ, верхнем продольном и нижнем лобно-затылочном пучках и кортикоспинальном тракте).

Повышение ФА является исключением и заставляет задуматься о характерных паттернах развития шизофрении. Например, повышенные показатели *GFA* в трактах, соединяющих регионы, принимающие участие в формировании сети пассивного режима работы мозга, повышенные показатели коннективности таламуса с соматосенсорной корой и затылочной корой.

Перспективным направлением изучения развития шизофрении является поиск коррелятов изменений коннективности ГМ с различной клинической симптоматикой. Сниженные показатели ФА в верхнем продольном и дуговом пучках связаны с наличием слуховых галлюцинаций. Снижение ФА в правом нижнем продольном и дуговом пучках ассоциировано с выраженностью проявлений продуктивной симптоматики. Снижение ФА в правом поясном

пучке – с ухудшением показателей рабочей памяти и скорости мышления. Изменение коннективности между префронтальной корой и таламусом положительно коррелирует с показателями рабочей памяти. Изменение ФА в левом поясном пучке отрицательно коррелирует с уровнем персеверативных ошибок. Снижение ФА в трактах между правым таламусом и правой поясной корой, правой венотраламальной префронтальной корой коррелировало со снижением показателей социального функционирования.

Более сложный и новый уровень исследования коннективности ГМ – исследование глобальной организации нейросетей ГМ с помощью теории графов – позволяет объединять большое количество данных о связях внутри ГМ и количественно оценивать отношения между изменениями в системе нейросетей. Глобальная эффективность, локальная эффективность, коэффициент кластеризации и средняя сила коннективности значимо снижены у пациентов с шизофренией по данным практически всех проанализированных исследований.

Заключение. Таким образом, из литературного обзора следует, что выявляемые данные о патологии микроструктурной коннективности на основе трактографических исследований носят противоречивый характер, а вопросы клинического применения специальных лучевых методик в клинической практике остаются не до конца разработанными. Дальнейшее наращивание объема знаний может помочь решить целый ряд важных для психиатрической практики вопросов: скрининг шизофрении, выявление микроструктурных объективизирующих предикторов и критериев ремиссии заболевания, формирование объективной трактографической классификации психических расстройств. Кроме того, следует отметить, что в отечественной литературе практически отсутствуют данные по описываемой проблеме, что еще раз актуальность представленной тематики.

Литература / References

1. Тарумов Д.А., Железняк И.С., Манчук А.А., Мананцев П.А., Ятманов А.Н. Аналитический обзор специальных методов нейровизуализации в психиатрической практике // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/2-3.pdf> (дата обращения 14.03.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15957 / Tarumov DA, Zheleznyak IS, Manchuk AA, Manantsev PA, Yatmanov AN. Analyticheskiy obzor spetsial'nykh metodov neyrovizualizatsii v psikiatricheskoj praktike [Analytical review of special methods of neuroisualization in psychiatric practice]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2018 [cited 2018 Mar 14];2 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/2-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15957
2. Тарумов Д.А. Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2019. № 3 (67). / Tarumov DA. Ob'ektivizatsiya latentnoy narkologicheskoy patologii u potentsial'nogo voinskogo kontingenta s primeneniem spetsial'nykh metodik magnitno-rezonansnoy tomografii [Objectivization of latent narcological pathology in a potential military contingent using special magnetic resonance imaging techniques]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii. 2019;3(67). Russian.

3. Adali T., Ortega A. Applications of Graph Theory // Proceedings of the IEEE. 2018. № 5 (106). P. 784–786 / Adali T., Ortega A. Applications of Graph Theory. Proceedings of the IEEE. 2018;5(106):784–6.
4. Andrews-Hanna J.R., Smallwood J., Spreng R.N. The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance // Annals of the New York Academy of Sciences. 2014. № 1 (1316). P. 29–52 / Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN. The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014;1(1316):29–52.
5. Bassett D.S., Bullmore E. Small-world brain networks // Neuroscientist. 2006. № 6 (12). P. 512–523 / Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. Neuroscientist. 2006;6(12):512–23.
6. Bohlken M.M. Structural brain connectivity as a genetic marker for schizophrenia // JAMA Psychiatry. 2016. № 1 (73). P. 11–19 / Bohlken MM. Structural brain connectivity as a genetic marker for schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2016;1(73):11–9.
7. Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2018. Vol. 92. P. 104–127 / Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2018;92:104–27.
8. Canu E., Agosta F., Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease // Schizophrenia Research. 2015. № 1 (161). P. 19–28 / Canu E, Agosta F, Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. Schizophrenia Research. 2015;1(161):19–28.
9. Chawla N. Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for auditory hallucinations in schizophrenia: A DTI tractography study // Asian Journal of Psychiatry. 2019. № 44. P. 179–186 / Chawla N. Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for auditory hallucinations in schizophrenia: A DTI tractography study. Asian Journal of Psychiatry. 2019;44:179–86.
10. Cohen J.R., D'Esposito M. The segregation and integration of distinct brain networks and their relationship to cognition // Journal of Neuroscience. 2016. № 48 (36). P. 12083–12094 / Cohen JR, D'Esposito M. The segregation and integration of distinct brain networks and their relationship to cognition. Journal of Neuroscience. 2016;48(36):12083–94.
11. Cohen-Adad J. Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI // NeuroImage. 2011. № 3 (55). P. 1024–1033 / Cohen-Adad J. Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. NeuroImage. 2011;3(55):1024–33.
12. Cohen-Adad J. Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration // Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2013. № 1 (14). P. 30–38 / Cohen-Adad J. Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2013;1(14):30–8.
13. Deng Y. Tractography-based classification in distinguishing patients with first-episode schizophrenia from healthy individuals // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019. Vol. 88. P. 66–73 / Deng Y. Tractography-based classification in distinguishing patients with first-episode schizophrenia from healthy individuals. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019;88:66–73.
14. Ekhtiari H. Neuroscience of drug craving for addiction medicine: From circuits to therapies Elsevier, 2016. P. 115–141 / Ekhtiari H. Neuroscience of drug craving for addiction medicine: From circuits to therapies Elsevier; 2016.
15. Falkenberg L.E. Hallucinating schizophrenia patients have longer left arcuate fasciculus fiber tracks: a DTI tractography study. Psychiatry Research – Neuroimaging, 2020 / Falkenberg LE. Hallucinating schizophrenia patients have longer left arcuate fasciculus fiber tracks: a DTI tractography study. Psychiatry Research – Neuroimaging; 2020.
16. Garrity A.G. Aberrant «default mode» functional connectivity in schizophrenia // American Journal of Psychiatry. 2007. № 3 (164). P. 450–457 / Garrity AG. Aberrant «default mode» functional connectivity in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2007;3(164):450–7.
17. Giraldo-Chica M. Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia // Biological Psychiatry. 2018. № 6 (83). P. 509–517 / Giraldo-Chica M. Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. Biological Psychiatry. 2018;6(83):509–17.
18. Glass L., Ware A.L., Mattson S.N. Neurobehavioral, neurologic, and neuroimaging characteristics of fetal alcohol spectrum disorders Elsevier, 2014. P. 435–462 / Glass L, Ware AL, Mattson SN. Neurobehavioral, neurologic, and neuroimaging characteristics of fetal alcohol spectrum disorders Elsevier; 2014.
19. Gómez-Gastiasoro A. Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in schizophrenia: A tractography study // NeuroImage: Clinical. 2019. Vol. 22 / Gómez-Gastiasoro A. Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in schizophrenia: A tractography study. NeuroImage: Clinical; 2019;22.
20. Guevara M. Superficial white matter: A review on the dMRI analysis methods and applications // NeuroImage. 2020. Vol. 212. P. 116673 / Guevara M. Superficial white matter: A review on the dMRI analysis methods and applications. NeuroImage. 2020;212:116673.
21. Guo W. Hyperactivity of the default-mode network in first-episode, drug-naïve schizophrenia at rest revealed by family-based case-control and traditional case-control designs // Medicine (United States). 2017. № 13 (96) / Guo W. Hyperactivity of the default-mode network in first-episode, drug-naïve schizophrenia at rest revealed by family-based case-control and traditional case-control designs. Medicine (United States). 2017;13(96).
22. Häfner H., An Der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia // Canadian Journal of Psychiatry. 1997. № 2 (42). P. 139–151 / Häfner H, An Der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. Canadian Journal of Psychiatry. 1997;2(42):139–51.
23. Hamoda H.M. Abnormalities in thalamo-cortical connections in patients with first-episode schizophrenia: a two-tensor tractography study // Brain Imaging and Behavior. 2019. № 2 (13). P. 472–481 / Hamoda H.M. Abnormalities in thalamo-cortical connections in patients with first-episode schizophrenia: a two-tensor tractography study. Brain Imaging and Behavior. 2019;2(13):472–81.
24. Heuvel M.P. van den, Bullmore E.T., Sporns O. Comparative Connectomics // Trends in Cognitive Sciences. 2016. № 5 (20). P. 345–361 / Heuvel MP van den, Bullmore ET, Sporns O. Comparative Connectomics. Trends in Cognitive Sciences. 2016;5(20):345–61.
25. Holodny A.I., Ollenschläger M. Diffusion imaging in brain tumors // Neuroimaging Clinics of North America. 2002. № 1 (12). P. 107–124 / Holodny AI, Ollenschläger M. Diffusion imaging in brain tumors. Neuroimaging Clinics of North America. 2002;1(12):107–24.
26. Ji E. Increased and Decreased Superficial White Matter Structural Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder // Schizophrenia Bulletin. 2019. № 6 (45). P. 1367–1378 / Ji E. Increased and Decreased Superficial White Matter Structural Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder. Schizophrenia Bulletin. 2019;6(45):1367–78.
27. Kochunov P. Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan // Neurobiology of Aging. 2012. № 1 (33). P. 9–20 / Kochunov P. Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. Neurobiology of Aging. 2012;1(33):9–20.
28. Kochunov P. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression // Biological Psychiatry. 2013. № 5 (73). P. 482–491 / Kochunov P. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. Biological Psychiatry. 2013;5(73):482–91.
29. Lebel C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood // NeuroImage. 2008. № 3 (40). P. 1044–1055 / Lebel C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. NeuroImage. 2008;3(40):1044–55.
30. Levashkina I.M., Serebryakova S.V., Efimtsev A.Yu. Diffusion-tensor MRI – the most up-to-date method to research microstructural changes in white matter (publications' review) // Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2016. № 4 (11). P. 39–54 / Levashkina IM, Serebryakova SV, Efimtsev AY. Diffusion-tensor MRI – the most up-to-date method to research microstructural changes in white matter (publications' review). Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2016;4(11):39–54.
31. Marengo S. Investigation of anatomical thalamo-cortical connectivity and fMRI activation in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2012. № 2 (37). P. 499–507 / Marengo S. Investigation of anatomical

thalamo-cortical connectivity and fMRI activation in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2012;2(37):499-507.

32. Mashaghi A.R., Ramezanpour A., Karimipour V. Investigation of a protein complex network // *European Physical Journal B*. 2004. № 1 (41). P. 113–121 / Mashaghi AR, Ramezanpour A, Karimipour V. Investigation of a protein complex network. *European Physical Journal B*. 2004;1(41):113-21.

33. Mesholam-Gately R.I. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review // *Neuropsychology*. 2009. № 3 (23). P. 315–336 / Mesholam-Gately RI. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*. 2009;3(23):315-36.

34. Mormina E. MRI tractography of corticospinal tract and arcuate fasciculus in high-grade gliomas performed by constrained spherical deconvolution: Qualitative and quantitative analysis // *American Journal of Neuroradiology*. 2015. № 10 (36). P. 1853–1858 / Mormina E. MRI tractography of corticospinal tract and arcuate fasciculus in high-grade gliomas performed by constrained spherical deconvolution: Qualitative and quantitative analysis. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;10(36):1853-8.

35. Nieto-Castanon A. Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN, 2020. 108 p. / Nieto-Castanon A. Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN; 2020.

36. Rubinov M., Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations // *NeuroImage*. 2010. № 3 (52). P. 1059–1069 / Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010;3(52):1059-69.

37. Schmierer K. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain // *NeuroImage*. 2007. № 2 (35). P. 467–477 / Schmierer K. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *NeuroImage*. 2007;2(35):467-77.

38. Seitz J. Tractography analysis of 5 white matter bundles and their clinical and cognitive correlates in early-course schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 2016. № 3 (42). P. 762–771 / Seitz J. Tractography analysis of 5 white matter bundles and their clinical and cognitive correlates in early-course schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2016;3(42):762-71.

39. Shah P. Characterizing the role of the structural connectome in seizure dynamics // *Brain*. 2019. № 7 (142). P. 1955–1972 / Shah P. Characterizing the role of the structural connectome in seizure dynamics. *Brain*. 2019;7(142):1955-72.

40. Shon S.H. Deterioration in Global Organization of Structural Brain Networks in Schizophrenia: A Diffusion MRI Tractography Study // *Frontiers in Psychiatry*. 2018. Vol. 9 / Shon SH. Deterioration in Global Organization of Structural Brain Networks in Schizophrenia: A Diffusion MRI Tractography Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9.

41. Solowij N. Chronic Cannabis Use and Axonal Fiber Connectivity Elsevier Inc., 2017. P. 391–400 / Solowij N. Chronic Cannabis Use and Axonal Fiber Connectivity Elsevier Inc.; 2017.

42. Sporns O. Graph theory methods: Applications in brain networks // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2018. № 2 (20). P. 111–120 / Sporns O. Graph theory methods: Applications in brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2018;2(20):111-20.

43. Sporns O., Honey C.J. Small worlds inside big brains // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

2006. № 51 (103). P. 19219–19220 / Sporns O, Honey CJ. Small worlds inside big brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;51(103):19219-20.

44. Tarumov D.A. Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence // *Doctor.Ru*. 2020. № 4 (19). P. 35–42 / Tarumov DA. Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence. *Doctor.Ru*. 2020;4(19):35-42.

45. Tononi G., Sporns O., Edelman G.M. A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994. № 11 (91). P. 5033–5037 / Tononi G, Sporns O, Edelman GM. A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;11(91):5033-7.

46. Tyburski E. The relationship between cingulum bundle integrity and different aspects of executive functions in chronic schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020. Vol. 102. / Tyburski E. The relationship between cingulum bundle integrity and different aspects of executive functions in chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;102.

47. Voineskos A.N. Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan // *Brain*. 2010. № 5 (133). P. 1494–1504 / Voineskos AN. Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan. *Brain*. 2010;5(133):1494-504.

48. White T., Schmidt M., Karatekin C. Verbal and visuospatial working memory development and deficits in children and adolescents with schizophrenia // *Early Intervention in Psychiatry*. 2010. № 4 (4). P. 305–313 / White T, Schmidt M, Karatekin C. Verbal and visuospatial working memory development and deficits in children and adolescents with schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*. 2010;4(4):305-13.

49. Wieshmann U.C. Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2000. № 4 (68). P. 501–505 / Wieshmann UC. Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2000;4(68):501-3.

50. Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks // *NeuroImage*. 2010. № 4 (53). P. 1197–1207 / Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*. 2010;4(53):1197-207.

51. Zhao W. Callosal and subcortical white matter alterations in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study at multiple levels // *NeuroImage: Clinical*. 2018. Vol. 20. P. 594–602 / Zhao W. Callosal and subcortical white matter alterations in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study at multiple levels. *NeuroImage: Clinical*. 2018;20:594-602.

52. Zhou Y. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI // *Schizophrenia Research*. 2007. № 1–3 (97). P. 194–205 / Zhou Y. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia Research*. 2007;1–3(97):194-205.

Библиографическая ссылка:

Пучков Н.А., Маркин К.В., Прочик Я.Е., Тёмный А.В., Маслов В.Е., Тарумов Д.А., Труфанов А.Г., Макеенко В.В. Трактографические аспекты микроструктурной патологии головного мозга при шизофрении (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 14–21. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-14-21.

Bibliographic reference:

Puchkov NA, Markin KV, Prochik YE, Temniy AV, Maslov VE, Tarumov DA, Trufanov AG, Makeenko VV. Traktograficheskie aspekty mikrostrukturnoy patologii golovnogogo mozga pri shizofrenii (obzor literatury) [Tractographic aspects of microstructural brain pathology in schizophrenia (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:14-21. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-14-21. Russian.

**ПРОФИЛАКТИКА ФОРМИРОВАНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
(обзор литературы)**

К.Д. РЫБАКОВ, Г.С. СЕДНЕВ, А.М. МОРОЗОВ, Т.С. РЫЖОВА, Ю.Е. МИНАКОВА

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

Аннотация. Актуальность. Первые упоминания о спаечной болезни приходятся на XIX век. В середине XX столетия одним из первых описал данное заболевание в своей монографии Н. И. Блинов, который утверждал, что послеоперационные спайки брюшины являются «браком», то есть следствием некачественной работы хирурга. В последние же десятилетия ассоциации хирургов пришли к выводу, что спайкообразование – это многофакторный патологический процесс, в основе которого лежат различные морфофункциональные нарушения органов и систем организма. Спайки брюшной полости могут привести к хронической тазовой боли, бесплодию и кишечной непроходимости. Более 30% толстокишечной и 80% тонкокишечной непроходимостей, смертность от которых составляет 3–10%, вызваны спаечными процессами. Более того, 48% от хронической боли в области таза и 20–40% бесплодия у женщин вызваны спайками. **Цель исследования** – оценка различных методов профилактики формирования спаечного процесса брюшной полости. **Материалы и методы исследования.** В настоящем исследовании был применен метод классического анализа отечественной и зарубежной литературы, основанный на актуальных данных по вопросу профилактики спаечного процесса брюшной полости. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время тремя основными путями снижения спаечного процесса брюшной полости являются: уменьшение травматизации брюшины; препараты, влияющие на баланс образования/деградации фибрина и барьеры, препятствующие соединению органов с другими структурами в брюшной полости и, таким образом, образованию спаек. Во время абдоминальных хирургических вмешательств следует соблюдать некоторые принципы, которые схожи с таковыми изложенными американским хирургом Хальстедом (*WS Halsted* 1852–1922), который один из первых описал важность и суть профилактических мер спаечного процесса. К основным принципам относят: атравматичное обращение с брюшиной, тщательный и эффективный гемостаз, постоянная ирригация и предупреждение высыхания, а также избегание наложения шовного материала и пережатия тканей. Поскольку все операции на брюшной полости непосредственно связаны с травматизацией брюшины, необходимы дополнительные меры для снижения частоты развития спаечного процесса и связанных с ним клинических проявлений. Данные меры состоят из системных фармакологических агентов, внутрибрюшинных фармацевтических препаратов или адгезионных барьеров. **Заключение.** Проблема спаечного процесса брюшной полости остается актуальной. Основными факторами профилактики данного явления служат уменьшение травматизации брюшины; препараты, влияющие на баланс образования/деградации фибрина и барьеры, препятствующие соединению органов с другими структурами в брюшной полости и, таким образом, образованию спаек. Несмотря на определенные успехи в данной области, проблема развития спаечного процесса до конца не решена. В связи с этим необходимо продолжать исследования, для комплексного решения данной непростой задачи.

Ключевые слова: спаечный процесс брюшной полости, профилактика, спаечная болезнь.

**PREVENTION OF THE FORMATION OF ADHESIONS IN THE ABDOMINAL CAVITY
(literature review)**

K.D. RYBAKOV, G.S. SEDNEV, A.M. MOROZOV, T.S. RYZHOVA, YU.YE. MINAKOVA

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

Abstract. Relevance. The first mention of adhesive disease occurs in the 19th century. In the middle of the 20th century, N.I. Blinov was one of the first to describe this disease in his monograph. The scientist argued that postoperative adhesions of the peritoneum are a "marriage", that is, the result of poor-quality work of the surgeon. In the last decades, associations of surgeons came to the conclusion that adhesion formation is a multifactorial pathological process, which is based on various morphofunctional disorders of organs and body systems. Abdominal adhesions can lead to chronic pelvic pain, infertility, and intestinal obstruction. More than 30% of large intestine and 80% of small intestinal obstruction, mortality from which is 3–10%, are caused by adhesions. Moreover, 48% of chronic pelvic pain and 20–40% of infertility in women are caused by adhesions. **The research purpose** was to evaluate various methods of prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity. **Materials and research methods.** In the present study, the method of classical analysis of domestic and foreign literature was applied, based on relevant data on the prevention of adhesions in the abdominal cavity. **Results and its discussion.** Currently, the three main ways to reduce the adhesions of the abdominal cavity are: reducing the trauma of the peritoneum; drugs that affect the balance of formation / degradation of fibrin and barriers that prevent the connection of organs with other structures in the abdominal cavity and, thus, the formation of adhesions. During abdominal surgery, some principles should be observed that are similar to those set forth by the American surgeon Halsted (*WS Halsted* 1852–1922), who was one of the first to describe the importance and essence of preventive measures for the adhesions. The basic principles include: atraumatic treatment of the peritoneum, careful and effective hemostasis, constant irrigation and prevention of drying out, as well as avoidance of suture material and tissue clamping. Since all operations on the abdominal cavity are directly related to traumatization of the peritoneum, additional measures are needed to reduce the incidence of adhesions and associated clinical manifestations. These measures consist of systemic pharmacological agents, intraperitoneal pharmaceuticals, or adhesive barriers. **Conclusions.** The problem of adhesions in the abdominal cavity remains relevant. The main factors in the prevention of this phenomenon are the reduction of trauma to the peritoneum; drugs that affect the balance of formation / degradation of fibrin and barriers that prevent the connection of organs with other structures in

the abdominal cavity and, thus, the formation of adhesions. Despite certain successes in this area, the problem of the development of the adhesive process has not been fully resolved. In this regard, it is necessary to continue research for a comprehensive solution to this difficult task.

Keywords. Adhesive process of the abdominal cavity, prevention, adhesive disease.

Введение. Первые упоминания о спаечной болезни приходятся на середину XIX века. Позже, в середине XX столетия одним из первых описал данное заболевание в своей монографии «Спаечная болезнь, ее профилактика и лечение» Н.И. Блинов. Выдающийся хирург утверждал, что послеоперационные спайки брюшины являются «браком», то есть следствием некачественной работы хирурга. В последние же десятилетия ассоциации хирургов пришли к выводу, что спайкообразование – это многофакторный патологический процесс, в основе которого лежат различные морфофункциональные нарушения органов и систем организма. Однако, также ключевую роль в формировании спаек отводят оперативным вмешательствам на брюшной полости, которые являются причиной спаечного процесса в 67-95% случаев [10].

Сайки представляют собой соединительнотканые тяжи, которые образуются между топографически близкими органами вследствие воспаления, инфильтрации и последующей их адгезии. Под спаечной болезнью брюшины (*morbus adhaesivus*) понимают синдром, в основе которого лежит образование спаек между различными участками брюшины, которые в свою очередь могут приводить к эпизодам спаечной кишечной непроходимости и другим клиническим проявлениям [3,11,12]. Формирование спаек брюшины может привести к хронической тазовой боли, бесплодию и кишечной непроходимости. Более 30% толстокишечной и 80% тонкокишечной непроходимостей, смертность от которых составляет 3-10%, вызваны спаечными процессами. Более того, 48% от хронической боли в области таза и 20-40% бесплодия у женщин вызваны спайками [3,15,29].

Этиологические причины спаечного процесса можно разделить на следующие категории (помимо врожденных спаек): послеоперационные, поствоспалительные и пострадиационные. Послеоперационные спайки составляют около 90% спаек брюшной полости и формируются в результате предшествующих оперативных вмешательств, в первую очередь при лапаротомии и реже в следствие лапароскопических вмешательств. Поствоспалительные или инфекционные спайки образуются на фоне *инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза* (ИППП) и являются наиболее частой причиной нехирургических спаек у женщин. Пострадиационное облучение, а именно абдоинопротезное облучение, используемое для лечения различных злокачественных новообразований, включая гинекологические, простатические, ректальные или лимфопролиферативные заболевания, также может спровоцировать спаечный процесс. В этом случае пострадиационные спайки яв-

ляются отдаленными осложнениями, тяжесть которых зависит от анатомической протяженности облучаемой области, степени фракционирования дозы и общей дозы облучения [2,34].

Спаечный процесс является результатом дисбаланса между отложением фибрина и фибринолитической активностью. Данные события регулируются различными системами и путями (например, воспалением, коагуляцией и фибринолизом), в которых участвуют разные типы клеток, их взаимодействия и сложные молекулярные механизмы. Хирургическое вмешательство, инфекция или другое раздражение приводят к разрушению эпителиального или мезотелиального слоя, который лежит на базальной мембране, оставляя ее незащищенной. Последующая инфильтрация нейтрофилов и моноцитов крови вызывает воспаление, которое провоцирует секрецию богатого фибрином экссудата как часть начального процесса репарации. Одновременно инициируются коагуляция и агрегация тромбоцитов, чтобы избежать чрезмерной кровопотери, которая происходит за счет активации факторов прокоагуляции в крови или клеточной мембране поврежденных клеток, тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудов. Эти факторы завершаются образованием мономеров фибрина из фибриногена [2].

Ведущим фактором формирования спаек является ангиогенез. При этом образования новых кровеносных сосудов провоцируется нарастающей гипоксией. По этой причине на начальных этапах данного патологического процесса, до прорастания новообразованных сосудов в брюшину, теоретически возможно его обратное развитие. После завершения ангиогенеза процесс спайкообразования приобретает необратимый характер [1,3].

Другой фактор адгезии – *трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)*. TGF- β является цитокином и играет ключевую роль профибротического медиатора в патофизиологии адгезии. В ряде исследований отмечается прямая связь между распространённостью спаечного процесса и перитонеальной концентрацией данного фактора [37].

Что касается фермента ЦОГ-2, то он играет важную роль в регуляции воспалительных процессов и этапов ангиогенеза развития послеоперационных спаек. Индукция воспалительных маркеров и белков ЕСМ в нормальных перитонеальных фибробластах происходит в ответ на гипоксию. Более того, было обнаружено, что фибробласты из спаек экспрессируют *циклооксигеназу-2* (ЦОГ-2), тогда как нормальные перитонеальные фибробласты – нет. Воздействие гипоксии на нормальные перитонеальные фибробласты

индуцирует экспрессию ЦОГ-2 до уровней, наблюдаемых в адгезионных фибробластах [22,30].

Цель исследования – оценить различные методы профилактики формирования спаечного процесса брюшной полости.

Материалы и методы исследования. В настоящем исследовании был применен метод классического анализа отечественной и зарубежной литературы, основанный на актуальных данных по вопросу профилактики спаечного процесса брюшной полости.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время тремя основными путями снижения спаечного процесса брюшной полости являются: уменьшение травматизации брюшины; препараты, влияющие на баланс образования/деградации фибрина и барьеры, препятствующие соединению органов с другими структурами в брюшной полости и, таким образом, образованию спаек [18].

Во время абдоминальных хирургических вмешательств следует соблюдать некоторые принципы, которые схожи с таковыми изложенными американским хирургом Уильямом Стюартом Хальстедом (*WS Halsted* 1852-1922), который один из первых описал важность и суть профилактических мер спаечного процесса. К основным принципам относят: атравматичное обращение с брюшиной, тщательный и эффективный гемостаз, постоянная ирригация и предупреждение высыхания, а также избегание наложения шовного материала и пережатия тканей [31].

Ряд исследований в области абдоминальной хирургии показали уменьшение образования спаек со снижением инвазивности оперативных вмешательств. Например, по сравнению с открытой хирургией лапароскопические доступы были связаны с уменьшением образования спаек и их тяжести. Однако другие исследования противоречат данной идее, утверждая, что лапароскопические оперативные вмешательства не оказывают положительного влияния на профилактику образования спаек. Эти противоречивые результаты можно объяснить тем фактом, что, хотя лапароскопические вмешательства снижают травматичность, высыхание, использование инородных тел, однако использование инсуффляции CO_2 во время лапароскопии может способствовать образованию спаек из-за индукции гипоксии [23].

Поскольку все операции на брюшной полости непосредственно связаны с травматизацией брюшины, необходимы дополнительные меры для снижения частоты развития спаечного процесса и связанных с ним клинических проявлений. Данные меры состоят из системных фармакологических агентов, внутрибрюшинных фармацевтических препаратов или адгезионных барьеров [35].

Препараты, опосредующие воспалительную реакцию после хирургического вмешательства, прошли обширные испытания. Первоначально применялись попытки использования стероидных и нестероидных

противовоспалительные препараты (НПВП). Однако для данной группы агентов оказалось трудно достичь баланса между необходимым снижением воспалительного процесса и адгезии и возможными системными побочными эффектами. Риск кровотечения, связанного с НПВП, или нарушения заживления ран при применении стероидов ограничивает их использование в клинической практике [26].

Также для профилактики образования спаек используют антибиотики широкого спектра действия, которые также выступают в качестве меры профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. Снижение количества внутрибрюшинной инфекции означает снижение риска образования внутрибрюшинных спаек. Однако их внутрибрюшное применение наоборот может стимулировать спаечный процесс [24].

В литературе имеются сведения о применении гепарина в качестве профилактики спаечного процесса. На экспериментальной модели животных было обнаружено, что низко молекулярные гепарины, вводимые внутрибрюшинно для предотвращения спаек, более эффективны, чем их подкожное введение, однако в клинических испытаниях данный факт не подтвердился [20,31].

В ряде исследований также была продемонстрирована эффективность некоторых фибринолитических агентов, антикоагулянтов (*Фондапаринукс*), а также рекомбинантной формы человеческого активированного белка C, обладающего антитромботическими, противовоспалительными и профибринолитическими свойствами (*Drotrecogin alfa*). Наибольшую эффективность показало применение активированного Дротрекогина альфа. С точки зрения клинической применимости наибольший интерес вызвал препарат фондапаринукс. Однако данные препараты не получили должного распространения, так как они не только не устраняют причину послеоперационных спаек брюшины, но и обладают множеством побочных эффектов [36].

Прогестерон (P) обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами. На экспериментальной модели животного было показано, что водный раствор прогестерона может сыграть роль в предотвращении образования спаек, связанных с хирургическим вмешательством [7].

Ряд исследований показали, что пищевые добавки с витамином E снижают частоту образования послеоперационных спаек брюшины. Согласно лабораторным исследованиям внутрибрюшинное введение витамина E непосредственно перед закрытием лапаротомного доступа показало свою эффективность в уменьшении образовании спаек. Однако, такой же эффект не был достигнут после внутримышечного введения данного препарата. Клинических подтверждений эффективности данной методики до сих пор получено не было [21].

В настоящее время широкое распространение в качестве мер профилактики спаечной болезни получили противоспаечные барьеры. Данные специализированные препараты обеспечивают экранирование раневых поверхностей брюшины на срок, необходимый для ремезотелизации дефектов. Данные препараты условно можно подразделить на несколько основных групп, отличающихся по лекарственной форме и механизму действия: механические, полутвердые, гелеобразные, жидкие, а также сурфактантно-подобные вещества [13,15].

Наиболее часто в клинической практике используются покрытие из карбоксиметилцеллюлозы, данный препарат преобразуется в гидрофильный гель через 24 часа после нанесения и обеспечивает защитное покрытие травмированной ткани до 7 суток. Компоненты препарата полностью выводятся из организма в течение 28 суток. Преимуществом препарата является то, что он не теряет своих основных свойств в присутствии крови. К тому же в одном из исследований было показано, что чувствительность геля составила 0,78, специфичность – 0,81. Это свидетельствует о достаточной его эффективности в качестве средства профилактики спаечной болезни. По этой причине препарат может быть рекомендован для использования в клинической практике [4,6].

Метилцеллюлоза обладает необходимыми физико-химическими свойствами, осмотической активностью, а также микроборезистентностью, которые лежат в основе высокой биологической инертности и противоспаечных профилактических эффектов ее растворов. Препарат обладает достаточными свойствами, снижая выраженность послеоперационного спаечного процесса брюшной полости и его рецидивов, а в некоторых случаях способен полностью предотвращать образование спаек. По данным Б.С. Суковатых и др. применение метилцеллюлозы во время оперативного вмешательства по поводу острого аппендицита в 2 раза снижает спаечный процесс, а при спаечной кишечной непроходимости в 10% случаев позволяет избежать рецидива заболевания [5,17].

Также в ряде исследований подтверждается высокая эффективность 4% раствора икодекстрина в качестве средства снижения адгезии при лапароскопических вмешательствах. Данный препарат – жидкое противоспаечное барьерное средство, высокомолекулярный полимер α -1,4-глюкозы, одобренный в Европе для использования в качестве интраоперационного лаважа и послеоперационного инстиллята для уменьшения образования адгезии после лапаротомического или лапароскопического доступов. Он участвует в процессе гидрофлотации, разделяя органы брюшины в критический послеоперационный период, когда происходит образование спаек. По данным исследований 4% икодекстрин снижает частоту развития спаек брюшной полости до 30% [15,16,28].

К синтетическим местным барьерам относится

оксид регенерированной целлюлозы. Данный препарат показал достоверное снижение спаечного процесса в брюшной полости примерно на 20% в рандомизированных мультицентровых экспериментальных и клинических исследованиях. Препарат представлен вязаной тканью с некрупными порами, не требует подшивания к поврежденным тканям и трансформируется в гель в течение 8 часов и полностью абсорбируется в течение 4 дней. Перед применением необходимо осуществить тщательный гемостаз и полную аспирацию промывной жидкости, в противном случае эффективность снижается. В настоящее время оксид целлюлозы получил наибольшее распространение в гинекологии [19,33].

Другой синтетический барьер представляет собой сложный двухкомпонентный сополимер в состоянии микрофазной сепарации. Компоненты химически связаны между собой и структурно зафиксированы в жидком растворе. В состав полимера также добавлен хлорид кальция, который создает ионный комплекс, повышает его вязкость и стабилизирует молекулярную структуру, что обеспечило создание защитной гидрогелевой мембраны. В одном пилотном исследовании у 18 пациенток было продемонстрировано, что данный гель безопасен и обеспечивает снижение адгезии к конкретным участкам при нанесении на поверхности придатков. Хотя объем выборки данного пилотного исследования был относительно небольшим, результаты демонстрируют безопасность и эффективность. Однако данный синтетический барьер показал низкую эффективность при IV стадией эндометриоза, что ставит под вопрос эффективность гелей на основе сложной смеси. При этом, учитывая удобство применения данного материала, он утвержден Европейской Комиссией для применения в абдоминальной и гинекологической хирургии [9,25].

Среди веществ, уменьшающих трение и риск адгезии органов, широкое распространение получили препараты на основе перфторана. Перфторан был использован в эксперименте и в клинике трех хирургических отделений в лечении больных с перитонитом с целью профилактики образования послеоперационных сращениях. Данный способ позволил предупредить образование спаек. Однако высокая стоимость не позволила широко использовать данную методику [14,17].

Альгинаты, или соли альгиновой кислоты, – это комплексные природные полисахариды. При местном применении препараты на их основе способствуют эффективному гемостазу, обладают противовоспалительным действием и стимулируют репарацию. В эксперименте нанесения альгинатного гидрогеля на раневую поверхность брюшины показало его выраженные противоспаечные свойства. Только у 10% лабораторных животных при выведении из эксперимента были выявлены сращения. Применение альгинатного гидрогеля в качестве противоспаечного

агента показало сравнимые результаты с известными препаратами с доказанной эффективностью на основе карбоксиметилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты [8].

Выраженными противоспаечными свойствами также обладают пектины, которые представляют собой комплексные природные полисахариды. Данные соединения обладают собственной физиологической активностью и широким спектром свойств, в том числе противовоспалительными и иммуномодулирующими. В эксперименте на крысах выраженность спайкообразования в контрольной группе составила 3, 4 балла, в основной группе – 0,03 балла, что говорит о возможности применения препаратов на основе данных соединений в качестве средств профилактики спаечной процесса [8,27].

Разработаны также барьерные системы на основе модифицированного *полиэтиленгликоля (PEG)*, который быстро полимеризуется на месте нанесения с образованием биосовместимого абсорбируемого гидрогеля. Как проспективные рандомизированные исследования, так и эксперименты на крысах показали, что применение препарата приводит к значительному снижению адгезии. Однако небольшой объем выборки не позволяет рекомендовать широкое применение данного метода и поэтому требуются более масштабные многоцентровые исследования для дальнейшей оценки данного барьера [30,32].

Заключение. Проблема спаечного процесса брюшной полости остается актуальной. Основными факторами профилактики данного явления служат уменьшение травматизации брюшины; препараты, влияющие на баланс образования/деградации фибрина и барьеры, препятствующие соединению органов с другими структурами в брюшной полости и, таким образом, образованию спаек. Не смотря на определенные успехи в данной области, проблема развития спаечного процесса до конца не решена. В связи с этим необходимо продолжать исследования, для комплексного решения данной непростой задачи.

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

Литература / References

1. Абдулгалиев В.С., Магомедов М.А., Дамадаев Д.М. Интраоперационная профилактика спаечного процесса в брюшной полости // Современные проблемы науки и образования. 2017. №3. С. 72 / Abdulgaliyev VS, Magomedov MA, Damadaev DM. Intraoperative prevention of adhesions in the abdominal cavity. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017;3:72. Russian.
2. Алексеев А.А., Сулима А.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста // Медицинский вестник Юга России. 2016. № 1. С. 4–14 / Alekseev AA, Sulima AN. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii i patogeneze spaechnogo protsessa v malom tazu u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of adhesions in the pelvis in women of reproductive age]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2016;1:4–14. Russian.
3. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. 11, № 6. С. 320–326 / Andreev AA, Ostroushko AP, Kir'yanova DV, Sotnikova ES, Britikov VN. Spaechnaya bolezn' bryushnoy polosti [Adhesive disease of the abdominal cavity]. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2017;11(6):320–6. Russian.
4. Армашов В.П., Матвеев Н.Л., Макаров С.А. Профилактика образования спаек при интраперитонеальной герниопластике // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2020. №9. С. 116–122 / Armashov VP, Matveev NL, Makarov SA. Profilaktika obrazovaniya spaek pri intraperitoneal'noy gernioplastike [Prevention of adhesion formation in intraperitoneal hernioplasty]. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. 2020;9:116–22. Russian.
5. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Анхимова Л.Е. Спаечный процесс как проблема абдоминальной оперативной онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2018. №2. С. 95–103 / Akhmetzyanov FSh, Egorov VI, Ankhimova LE. Spaechnyy protsess kak problema abdominal'noy operativnoy onkologii [Adhesions as a problem of abdominal operative oncology]. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2018;2:95–103. Russian.
6. Ахметов Д., Ораз С., Камбаров Д., Нусупова А., Алпысбай Ж., Юсупов А., Атантаев А.Б., Хасенова А.Ж. Оценка эффективности применения барьерных препаратов в профилактике послеоперационной спаечной болезни // Вестник казахского национального медицинского университета. 2020. № 4. С. 330–333 / Akhmetov D, Oras S, Kambarov D, Nusupova A, Alpysbay Zh, Yusupov A, Atantaev AB, Khasenova AZh. Otsenka effektivnosti primeneniya bar'ernykh preparatov v profilaktike posleoperatsionnoy spa-echnoy bolezn'i [Evaluation of the effectiveness of the use of barrier drugs in the prevention of postoperative adhesive disease]. Vestnik kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2020;4:330–3. Russian.
7. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) // Бюл. физ. и пат. дых. 2016. №60. С. 94–104 / Dovzhikova IV, Lutsenko MT. Sovremennyye predstavleniya o roli progesterona (literature review). Byul. fiz. i pat. dykh. 2016;60:94–104. Russian.
8. Жура А.В., Куликовская В.И., Гилевская К.С., Красковский А.Н., Третьяк С.И., Агабеков В.Е. Использование биодеградируемых материалов на основе альгината и пектинов в профилактике спайкообразования. // Вестні нацыянальнай акадэміі навук беларусі. серыя медыцынскіх навук. 2019. Т. 16, № 1. С. 46–55 / Zhura AV, Kulikovskaya VI, Gilevskaya KS, Kraskovskiy AN, Tret'yak SI, Agabekov VE. Ispol'zovanie biodegradiruemyykh materialov na osnove al'ginata i pektinov v profilaktike spaykoobra-zovaniya [The use of biodegradable materials based on alginate and pectins in the prevention of adhesion formation]. Vestsi natsyyanal'nay akademii navuk belarusi. seryya medytsynskikh navuk. 2019;16(1):46–55. Russian.
9. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Вопросы патогенеза спаечной болезни брюшины и современные подходы к ее предупреждению. Обзор литературы // Московский хирургический журнал. 2017. №3(55). С. 11–26 / Lutsevich OE, Akimov VP, Shirinskiy VG, Bichev AA. Voprosy patogeneza spaechnoy bolezn'i bryushiny i sovremennyye podkhody k ee preduprezhdeniyu. Obzor literatury [Issues of the pathogenesis of adhesive disease of the peritoneum and modern approaches to its prevention. Literature review]. Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal. 2017;3(55):11–26. Russian.
10. Маркосян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии // Новости хирургии. 2018. Т. 26, №6. С. 735–744 / Markosyan SA, Lysyakov NM. Etiologiya, patogenez i profilaktika spaykoobrazovaniya v abdominal'noy khirurgii [Etiology, pathogenesis and prevention of adhesion formation in abdominal surgery]. Novosti khirurgii. 2018;26(6):735–44. Russian.
11. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Аскеров Э.М., Беляк М.А., Пахомов М.А., Морозова А.Д., Шишкин Н.В. О возможности использования шкал боли в условиях стационара // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. С. 148. DOI: 10.17513/spno.29862 / Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, Askerov EM, Belyak MA, Pakhomov MA, Morozova AD, Shishkin NV. O vozmozhnosti ispol'zovaniya shkal boli v usloviyakh statsionara [On the possibility of using pain scales in a hospital setting]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2020;4:148. DOI: 10.17513/spno.29862. Russian.
12. Мохов Е.М., Кадыков В.А., Сергеев А.Н., Аскеров Э.М., Любский И.В., Морозов А.М., Радайкина И.М. Оценочные шкалы

боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы). // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. Т. 18, № 2. С. 34–37 / Mokhov EM, Kadykov VA, Sergeev AN, Askerov EM, Lyubskiy IV, Morozov AM, Radaykina IM. Otsenochnye shkaly boli i osobennosti ikh primeneniya v meditsine (obzor literatury) [Pain assessment scales and features of their use in medicine (literature review)]. Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal. 2019;18(2):34-7. Russian.

13. Назаренко А.А., Акимов В.П., Малышкин П.О. Эпидемиология, патогенез и профилактика послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости // Вестн. хир.. 2016. №5. С. 114–118 / Nazarenko AA, Akimov VP, Malyshevskiy PO. Epidemiologiya, patogenez i profilaktika posleoperatsionnogo spaechnogo protsesssa v bryushnoy polosti [Epidemiology, pathogenesis and prevention of postoperative adhesive process in the abdominal cavity]. Vestn. khir.. 2016;5:114-8. Russian.

14. Османов А.О., Рагимов Р. М Пат. 2432944 РФ, МПК А61К 31/02 А61К 9/107 А61К 38/08 А61Р 41/00 Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости. – Опубл. 10.11.2011 Махачкала / Osmanov AO, Ragimov RM. Pat. 2432944 RF, MPK A61K 31/02 A61K 9/107 A61K 38/08 A61R 41/00 A method for preventing postoperative adhesions in the abdominal cavity. – Published. 11/10/2011 Makhachkala. Russia.

15. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А., Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы // Пермский медицинский журнал. 2017. Т. 34, №2. С. 87–93 / Samartsev VA, Kuznetsova MV, Gavrilov VA, Kuznetsova MP, Parshakov AA. Protivospaechnye bar'ery v abdominal'noy khirurgii: sovremennoe sostoyanie problemy [Protivospaechnye bar'ery v abdominal'noy khirurgii: sovremennoe sostoyanie problemy]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2017;34(2):87-93. Russian.

16. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Кузнецова М.В. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики // Пермский медицинский журнал. 2019. Т. 36, №3. С. 72–90 / Samartsev VA, Gavrilov VA, Pushkarev BS, Parshakov AA, Kuznetsova MP, Kuznetsova MV. Spaechnaya bolezni bryushnoy polosti: sostoyanie problemy i sovremennyye metody profilaktiki [Adhesive disease of the abdominal cavity: state of the problem and modern methods of prevention]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2019;36(3):72-90. Russian.

17. Сопуев А.А., Маматов Н.Н., Ормонов М.К., Эрнисова М.Э., Кудаяров Э.Э., Бауров А.Б. Барьерные препараты в профилактике спаечного процесса брюшной полости // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2020. №3. С. 46–55 / Sopuev AA, Mamatov NN, Ormonov MK, Ernisova ME, Kudayarov EE, Baurov AB. Bar'ernyye preparaty v profilaktike spaechnogo pro-tsesssa bryushnoy polosti [Barrier drugs in the prevention of abdominal adhesions]. Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva. 2020;3:46-55. Russian.

18. Сопуев А.А., Ормонов М.К., Кудаяров Э.Э., Мамбетов А.К., Ибраев Д.Ш., Джайнаков А.Ж. Некоторые современные представления о послеоперационном спаечном процессе в брюшной полости // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 3. С. 21–28 / Sopuev AA, Ormonov MK, Kudayarov EE, Mambetov AK, Ibraev DSh, Dzhaynakov AZh. Nekotorye sovremennyye predstavleniya o posle-operatsionnom spaechnom protsessse v bryushnoy polosti [Some modern ideas about the postoperative adhesive process in the abdominal cavity]. Nauchnoye obozrenie. Meditsinskie nauki. 2020;3:21-8. Russian.

19. Ahmad G., Kim K., Thompson M., Agarwal P., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 3(3). P. CD000475. DOI: 10.1002/14651858.CD000475.pub4 / Ahmad G, Kim K, Thompson M, Agarwal P, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD000475. DOI: 10.1002/14651858.CD000475.pub4.

20. Almamar A., Schlachta C.M., Alkhamesi N.A. The systemic effect and the absorption rate of aerosolized intra-peritoneal heparin with or without hyaluronic acid in the prevention of postoperative abdominal adhesions // Surg Endosc. 2019. Vol. 33, N8. P. 2517–2520. DOI: 10.1007/s00464-018-6540-2 / Almamar A, Schlachta CM, Alkhamesi NA. The systemic effect and the absorption rate of aerosolized intra-peritoneal heparin with or without hyaluronic acid in the prevention of postoperative abdominal adhesions. Surg Endosc. 2019;33(8):2517-20. DOI: 10.1007/s00464-018-6540-2.

21. Atilgan R., Kuloglu T., Ozkan Z.S., Kavak S.B., Kumbak B.,

Deveci D., Simsek M., Baspinar M., Sapmaz E. Evaluation of vitamin C and vitamin E for prevention of postoperative adhesion: a rat uterine horn model study // J Obstet Gynaecol Res. 2015. Vol. 41, N3. P. 418–423. DOI: 10.1111/jog.12544 / Atilgan R, Kuloglu T, Ozkan ZS, Kavak SB, Kumbak B, Deveci D, Simsek M, Baspinar M, Sapmaz E. Evaluation of vitamin C and vitamin E for prevention of postoperative adhesion: a rat uterine horn model study. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(3):418-23. DOI: 10.1111/jog.12544.

22. Buțureanu S.A., Buțureanu T.A. Pathophysiology of adhesions // Chirurgia (Bucur). 2014. Vol. 109, N3. P. 293–298 / Buțureanu SA, Buțureanu TA. Pathophysiology of adhesions. Chirurgia (Bucur). 2014;109(3):293-8.

23. Capella-Monsonis H., Kearns S., Kelly J., Zeugolis D.I. Battling adhesions: from understanding to prevention // BMC Biomed Eng. 2019. Vol. 1. P. 5. DOI: 10.1186/s42490-019-0005-0 / Capella-Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. BMC Biomed Eng. 2019;1:5. DOI: 10.1186/s42490-019-0005-0.

24. Ergul E., Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy // Int J Surg. 2008. Vol. 6, N. 3. P. 253–260. DOI: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010 / Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. Int J Surg. 2008;6(3):253-60. DOI: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010.

25. Farag S., Padilla P.F., Smith K.A., Sprague M.L., Zimberg S.E. Management, Prevention, and Sequelae of Adhesions in Women Undergoing Laparoscopic Gynecologic Surgery: A Systematic Review // J Minim Invasive Gynecol. 2018. Vol. 25, N7. P. 1194–1216. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.010 / Farag S, Padilla PF, Smith KA, Sprague ML, Zimberg SE. Management, Prevention, and Sequelae of Adhesions in Women Undergoing Laparoscopic Gynecologic Surgery: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(7):1194-216. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.010.

26. Fatehi Hassanabad A., Zarzycki A.N., Jeon K., Dundas J.A., Vasanthan V., Deniset J.F., Fedak P.W.M. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies // Biomolecules. 2021. Vol. 11(7). P. 1027. DOI: 10.3390/biom11071027 / Fatehi Hassanabad A, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, Fedak PWM. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. Biomolecules. 2021;11(7):1027. DOI: 10.3390/biom11071027.

27. Kulikouskaya V., Kraskouski A., Hileuskaya K., Zhura A., Tratsyak S., Agabekov V. Fabrication and characterization of pectin-based three-dimensional porous scaffolds suitable for treatment of peritoneal adhesions // J Biomed Mater Res A. 2019. Vol. 107(8). P. 1814–1823. DOI: 10.1002/jbm.a.36700 / Kulikouskaya V, Kraskouski A, Hileuskaya K, Zhura A, Tratsyak S, Agabekov V. Fabrication and characterization of pectin-based three-dimensional porous scaffolds suitable for treatment of peritoneal adhesions. J Biomed Mater Res A. 2019;107(8):1814-23. DOI: 10.1002/jbm.a.36700.

28. Kurt N., Sikar H.E., Kaptanoğlu L., Küçük H.F. Separate and synergistic effects of taurodine and icodextrin in intra-abdominal adhesion prevention // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2017. Vol. 23(5). P. 377–382. DOI: 10.5505/tjtes.2016.01957 / Kurt N, Sikar HE, Kaptanoğlu L, Küçük HF. Separate and synergistic effects of taurodine and icodextrin in intra-abdominal adhesion prevention. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2017;23(5):377-82. DOI: 10.5505/tjtes.2016.01957.

29. Lang J., Ma D., Xiang Y., Hua K., Liu K., Pan L., Wang P., Yao S., Zhao F., Cheng W., Cui M., Guo H., Guo R., Hong L., Li P., Liu M., Meng Y., Wang H., Wang J., Wang W., Wu M., Yang X., Zhang J. Chinese expert consensus on the prevention of abdominal pelvic adhesions after gynecological tumor surgeries // Ann Transl Med. 2020. Vol. 8, N4. P. 79. DOI: 10.21037/atm.2020.02.53 / Lang J, Ma D, Xiang Y, Hua K, Liu K, Pan L, Wang P, Yao S, Zhao F, Cheng W, Cui M, Guo H, Guo R, Hong L, Li P, Liu M, Meng Y, Wang H, Wang J, Wang W, Wu M, Yang X, Zhang J. Chinese expert consensus on the prevention of abdominal pelvic adhesions after gynecological tumor surgeries. Ann Transl Med. 2020;8(4):79. DOI: 10.21037/atm.2020.02.53.

30. Li J., Ren G., Zhang W. Reduction of Abdominal Adhesions with Electrospun Fiber Membranes in Rat Models // J Invest Surg. 2018. Vol. 31, N 3. P. 210–217. DOI: 10.1080/08941939.2017.1310961 / Li J, Ren G, Zhang W. Reduction of Abdominal Adhesions with Electrospun Fiber Membranes in Rat Models. J Invest Surg. 2018;31(3):210-7. DOI: 10.1080/08941939.2017.1310961.

31. Moris D., Chakedis J., Rahnamai-Azar A.A., Wilson A., Hen-

nessy M.M., Athanasiou A., Beal E.W., Argyrou C., Felekouras E., Pawlik T.M. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management // J Gastrointest Surg. 2017. Vol. 21(10). P. 1713–1722. DOI: 10.1007/s11605-017-3488-9 / Moris D, Chakedis J, Rahnama-Azar AA, Wilson A, Hennessy MM, Athanasiou A, Beal EW, Argyrou C, Felekouras E, Pawlik TM. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. J Gastrointest Surg. 2017;21(10):1713-22. DOI: 10.1007/s11605-017-3488-9.

32. Ozbalci G.S., Sulaimanov M., Hazinedaroğlu S.M., Törüner A. The Effects of Hydrophilic Polyethylene Glycol-Based Adhesion Barrier Use to Prevent Intra-abdominal Adhesions in Intra-abdominal Sepsis Model // Indian J Surg. 2015. Vol. 77, N 2. P. 398–402. DOI: 10.1007/s12262-013-0852-1 / Ozbalci GS, Sulaimanov M, Hazinedaroğlu SM, Törüner A. The Effects of Hydrophilic Polyethylene Glycol-Based Adhesion Barrier Use to Prevent Intra-abdominal Adhesions in Intra-abdominal Sepsis Model. Indian J Surg. 2015;77(2):398-402. DOI: 10.1007/s12262-013-0852-1.

33. Raimondo D., Raffone A., Saccone G., Travaglino A., Degli Esposti E., Mastronardi M., Borghese G., Zullo F., Seracchioli R. Cellulose absorbable barrier for prevention of de-novo adhesion formation at the time of laparoscopic myomectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020. Vol. 245. P. 107–113. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.033 / Raimondo D, Raffone A, Saccone G, Travaglino A, Degli Esposti E, Mastronardi M, Borghese G, Zullo F, Seracchioli R. Cellulose absorbable barrier for prevention of de-novo adhesion formation at the time of laparoscopic myomectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;245:107-113. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.033.

34. Tabibian N., Swehli E., Boyd A., Umbreen A., Tabibian J.H. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity //

Ann Med Surg (Lond). 2017. Vol. 15. P. 9–13. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.01.021 / Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. Ann Med Surg (Lond). 2017;15:9-13. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.01.021.

35. Tong J.W.V., Lingam P., Shelat V.G. Adhesive small bowel obstruction – an update // Acute Med Surg. 2020. Vol. 7, N1. P. e587. DOI: 10.1002/ams2.587 / Tong JWV, Lingam P, Shelat VG. Adhesive small bowel obstruction – an update. Acute Med Surg. 2020;7(1):e587. DOI: 10.1002/ams2.587.

36. Topal E., Ozturk E., Sen G., Yerci O., Yilmazlar T. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions // Acta Chir Belg. 2010. Vol. 110. P. 71–75 / Topal E, Ozturk E, Sen G, Yerci O, Yilmazlar T. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions. Acta Chir Belg. 2010;110:71-5. Russian.

37. Torres K., Pietrzyk Ł., Plewa Z., Załuska-Patel K., Majewski M., Radzikowska E., Torres A. TGF-β and inflammatory blood markers in prediction of intraperitoneal adhesions // Adv Med Sci. 2018. Vol. 63, N2. P. 220–223. DOI: 10.1016/j.advms.2017.11.006 / Torres K, Pietrzyk Ł, Plewa Z, Załuska-Patel K, Majewski M, Radzikowska E, Torres A. TGF-β and inflammatory blood markers in prediction of intraperitoneal adhesions. Adv Med Sci. 2018;63(2):220-3. DOI: 10.1016/j.advms.2017.11.006.

38. Wei G., Chen X., Wang G., Jia P., Xu Q., Ping G., Wang K., Li X. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts // Drug Des Devel Ther. 2015. Vol. 9. P. 3083–3098. DOI: 10.2147/DDDT.S80221 / Wei G, Chen X, Wang G, Jia P, Xu Q, Ping G, Wang K, Li X. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts. Drug Des Devel Ther. 2015;9:3083-98. DOI: 10.2147/DDDT.S80221.

Библиографическая ссылка:

Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Морозов А.М., Рыжова Т.С., Минакова Ю.Е. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 22–28. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28.

Bibliographic reference:

Rybakov KD, Sednev GS, Morozov AM, Ryzhova TS, Minakova YuYe. Profilaktika formirovaniya spaechnogo protsessa bryushnoy polosti (obzor literatury) [Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:22-28. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28. Russian.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

О.А. ДАНИЛИНА^{*,**}, В.Г. ВОЛКОВ^{*}

^{*}ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

^{**}ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Тула», ул. Дм. Ульянова, д. 8, г. Тула, 300041, Россия

Аннотация. Пролапс тазовых органов остается нерешенной проблемой современной гинекологии. **Цель исследования** – оценить распространенность пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста. **Материалы и методы исследования.** В кросс-секционном исследовании приняли участие 484 женщины, средний возраст $34,05 \pm 6,91$ лет. Учтены данные анамнеза, выполнен осмотр для выявления пролапса тазовых органов. Все пациентки прошли анкетирование о наличии симптомов дисфункции тазового дна. **Результаты и их обсуждение.** Пролапс тазовых органов выявлен у 118 женщин (24,4%) – основная группа исследования. Остальные 366 – контрольная группа. Распределение по степеням пролапса: I – 31,03%, II – 43,12%, III – 22,41%, IV – 3,44%. Пролапс переднего отдела у 27,59%, заднего – 24,13%, апикальный пролапс – 3,44%. Сложный пролапс, с вовлечением двух и более отделов – 44,83%. У всех пациенток основной группы в анамнезе были роды ($1,67 \pm 0,66$). Количество родов коррелировало со степенью пролапса. Средний балл анкеты дисфункции тазового дна при I степени пролапса не отличался от результатов в общей популяции, у остальных увеличение степени пролапса сочеталось с увеличением баллов в анкете. Полученные данные указывают на широкую распространенность пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста. Необходимо сфокусировать внимание на молодых пациентках в период беременности и после родов с целью выявления у них ранних форм пролапса.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, репродуктивный возраст, генитальный пролапс, молодые женщины, эпидемиология.

PREVALENCE OF PELVIC ORGAN PROLAPSE AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

O.A. DANILINA^{*,**}, V.G. VOLKOV^{*}

^{*}Tula State University, Medical Institute. Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

^{**}Clinical Hospital RZD-Medicine Tula, Dm. Ulyanov Str., 8, Tula, 300041, Russia

Abstract. Pelvic organ prolapse remains an unresolved problem in modern gynecology. **The research purpose** is to assess the prevalence of pelvic organ prolapse among women of reproductive age. **Materials and research methods.** The cross-sectional study involved 484 women, mean age 34.05 ± 6.91 years. The history data were taken into account, an examination was performed to detect pelvic organ prolapse. All patients were surveyed about the presence of symptoms of pelvic floor dysfunction. **Results and its discussion.** Pelvic organ prolapse was detected in 118 women (24.4%) – the main study group. The remaining 366 are the control group. Distribution by degrees of prolapse: the I is 31.03%, the II – 43.12%, the III – 22.41%, the IV – 3.44%. There were prolapse of the anterior section in 27.59%, posterior – 24.13%, apical prolapse – 3.44%. Complex prolapse, involving two or more departments was 44.83%. All patients of the main group had a history of childbirth (1.67 ± 0.66). The number of deliveries correlated with the degree of prolapse. The average score of the pelvic floor dysfunction questionnaire in patients with grade I prolapse did not differ from the results in the general population; in the rest, an increase in the degree of prolapse was combined with an increase in scores in the questionnaire. The obtained data indicate a high prevalence of pelvic organ prolapse among women of reproductive age. It is necessary to focus on young patients during pregnancy and after childbirth in order to identify early forms of prolapse in them.

Keywords: pelvic organ prolapse, reproductive age, genital prolapse, young women, epidemiology.

Актуальность. Пролапс тазовых органов (ПТО) – патологический процесс, при котором происходит опущение тазового дна и органов малого таза изолированно или в сочетании [2,7,23]. Пик заболеваемости ПТО приходится на возраст женщины 70–80 лет [18,19,24]. Поэтому большинство исследований, посвященных ПТО, проводятся среди женщин перименопаузального возраста. Однако симптомы заболевания начинают проявляться уже в репродуктивном возрасте, 25% случаев ПТО приходится именно на этот период в жизни женщины [1,15]. На начальных этапах заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику и как следствие оценку распространенности ПТО [3]. Частота встречаемости ПТО в

репродуктивном возрасте мало изучена. Несмотря на отсутствие специфических жалоб, таких как, наличие вагинальной выпуклости или ощущения инородного тела в области промежности [11,17], для женщин репродуктивного возраста с ПТО характерно рецидивирующее течение инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, чаще беспокоят симптомы стрессового недержания мочи и учащенное мочеиспускание. Данные проблемы влекут за собой снижение качества жизни [4–6]. Женщин репродуктивного возраста с ПТО нередко беспокоят диспареуния и трудности в достижении оргазма, т.е. ПТО оказывает негативное влияние на половой акт и, как следствие, сексуальную дисфункцию [5,6,16].

Цель исследования – оценить распространенность ПТО среди женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. В кросс-секционном исследовании приняли участие 576 женщин, обратившихся в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Тула в период с февраля 2019 по май 2021 г. Все пациентки подписали предварительное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института ФБОУ ВО Тульский государственный университет.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 и моложе 45 лет, отсутствие беременности в настоящий момент, возможность понять и ответить на вопросы анкеты, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: психические заболевания и когнитивные расстройства, заболевания мочевыделительной системы и кишечника инфекционно-воспалительного характера в стадии обострения, *virgo*.

На первом этапе использован анамнестический метод исследования, изучены: возраст, данные гинекологического анамнеза: менструальная функция, паритет, различия между количеством родов и видом родоразрешения (естественные или оперативные) в зависимости от степени пролапса.

Далее проведено анкетирование всех участниц с помощью опросника *PFDI-20*. Данный опросник состоит из трех групп вопросов: *Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory-6 (POPDI-6)* – вопросы о симптомах ПТО, *Colorectal-Anal Distress Inventory-8 (CRAD-8)* – вопросы о колоректально-анальной дисфункции, *Urinary Distress Inventory-6 (UDI-6)* – вопросы о симптомах недержания мочи.

Из исследования были исключены 92 женщины, предоставившие неполные анкеты.

На заключительном этапе был проведен гинекологический осмотр с целью выявления анатомического ПТО. Оценка степени ПТО проводилась с использованием международной классификации *POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification)*.

По результатам гинекологического осмотра, ПТО выявлен у 118 женщин (24,4%), которые составили основную группу исследования. Остальные 366 (без ПТО) составили контрольную группу.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ *Statistica 10 (Dell, USA)*. Результаты исследования представлены в виде абсолютных (абс.) и относительных значений (%), средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). С целью изучения статистически значимой связи между вопросами и шкалами анкеты и исследуемыми параметрами, проводился расчет коэффициента корреляции (r) Спирмена. Минимальный уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин, участвующих в исследовании, составил

$34,05 \pm 6,91$ лет. Менструальная функция была сохранена у всех пациенток. Роды в анамнезе были у 70,59%, из них кесарево сечение встречалось у 19,02%. Большинство женщин имели в анамнезе одни роды – 56,55%, двое родов у 38,1%, трое – 5,35%. Артифициальные аборт в анамнезе встречалась у 41,17%.

При анализе результатов анкет *PFDI-20* установлено: общий балл составил $42,65 \pm 21,39$. *POPDI-6* $12,88 \pm 6,56$, *CRAD-8* $13,09 \pm 7,72$ и *UDI-6* $16,99 \pm 7,46$.

Анализируя группу пациенток с ПТО, выявлено: роды были в анамнезе у всех пациенток, аборт у 60,3%. Показатели паритета и баллы по результатам анкеты *PFDI-20* значительно превышали аналогичные показатели контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика женщин, участвовавших в исследовании ($M \pm SD$)

	Женщины с ПТО, (n=118)	Женщины без ПТО, (n=366)	p
Возраст	$37,14 \pm 5,47$	$33,17 \pm 6,98$	0,024
Роды	$1,67 \pm 0,66$	$0,73 \pm 0,34$	0,011
Аборты	$1,29 \pm 1,56$	$0,58 \pm 0,13$	0,012
<i>PFDI-20</i>	$75,73 \pm 37,67$	$31,99 \pm 7,26$	0,003
<i>POPDI-6</i>	$23,34 \pm 12,63$	$9,67 \pm 6,14$	0,009
<i>CRAD-8</i>	$22,16 \pm 14,83$	$10,27 \pm 7,94$	0,014
<i>UDI-6</i>	$30,24 \pm 17,61$	$12,72 \pm 6,78$	0,01

Примечание: ПТО – пролапс тазовых органов, p – уровень статистической значимости. M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. *PFDI-20* – *Pelvic Floor Distress Inventory*, *POPDI-6* – *Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory*, *CRAD-8* – *Colorectal-Anal Distress Inventory*, *UDI-6* – *Urinary Distress Inventory*

По степени пролапса пациентки основной группы распределились следующим образом: I – 31,03% II – 43,12%, III – 22,41%, IV – 3,44%. Распределение ПТО по вовлеченным отделам тазового дна представлено на рис. 1.

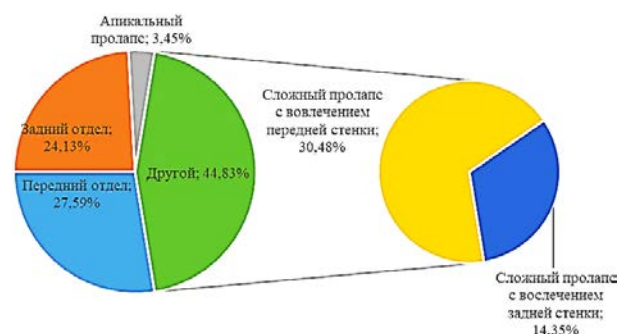


Рис. 1. Отделы тазового дна, вовлеченные в пролапс

Кесарево сечение в анамнезе было только у пациенток с I и II степенями пролапса, причем среди пациенток со II степенью оперативное родоразрешение встречалось исключительно у повторнородящих. Среди пациенток с тяжелыми формами ПТО встречались только роды через естественные родовые пути.

Количество родов значимо коррелировало со степенью ПТО (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь между количеством родов и степенью пролапса

Степень ПТО	Количество родов, $M \pm SD$	r
I	$1,56 \pm 0,66$	0,66
II	$1,72 \pm 0,53$	0,63
III	$2,07 \pm 0,64$	0,78
IV	$2,5 \pm 0,7$	0,84

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, r – коэффициент Спирмена, ПТО – пролапс тазовых органов

Средний балл анкеты *PFDI-20* среди пациенток с I степенью пролапса статистически не отличался от результатов в общей популяции. В остальных случаях увеличение степени ПТО сочеталось с увеличением общего балла по анкете. На рис. 2 графически показана связь между степенью пролапса (*POP-Q*) и количеством баллов анкеты дисфункции тазового дна. Полученные данные свидетельствуют о том, что на начальных этапах ПТО протекает бессимптомно.

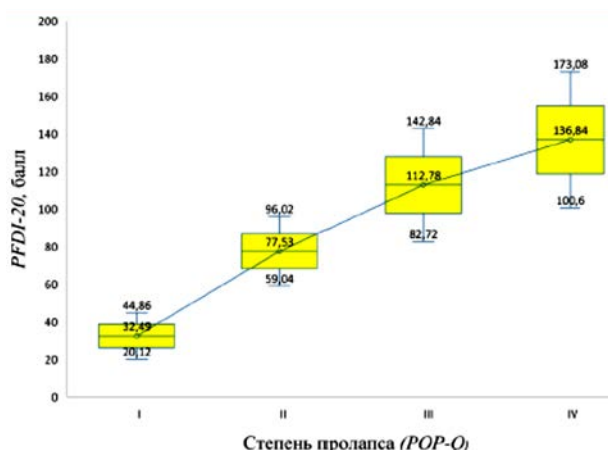


Рис. 2. Взаимосвязь между степенью пролапса и количеством баллов в анкете дисфункции тазового дна

Анализ литературы показал, что ПТО в репродуктивном возрасте недостаточно изучен. Имеются единичные исследования. Так, согласно исследованию, проведенному в Непале с участием 14 469 женщин репродуктивного возраста, ПТО выявлен у 8% [13], в то же время в другом исследовании, проведенном также в Непале с участием 131 женщины, ПТО выявлен у 29,77% [25]. Полученные противоречивые данные трудно поддаются объяснению, т.к. оба исследования проведены с целью выявления симптоматического ПТО на основании опроса на одной территории с участием схожей группы женщин. Наше исследование включало помимо анкетирования (для выявления симптомов ПТО и сопутствующей ему дисфункции тазовых органов), гинекологический

осмотр. В результате, полученные данные свидетельствуют о наличии ПТО у каждой четвертой женщины. Однако у 31% из них имеет место бессимптомное течение заболевания, симптоматическим ПТО страдает только 16% женщин.

Значимую роль в развитии ПТО у молодых женщин играет количество родов и беременностей в анамнезе. Было установлено, что у пациенток, паритет которых равен 2 и более, ПТО развивается значительно чаще, чем у пациенток, имеющих меньшие показатели паритета [10]. В настоящем исследовании более 2 родов в анамнезе имели женщины с ПТО тяжелых степеней.

По мнению ряда авторов, существует четкая связь между вагинальными родами и развитием ПТО [12,14,27]. Ретроспективное исследование с участием 1258 женщин продемонстрировало четкую связь между вагинальными родами и ПТО, причем вагинальные роды с использованием акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода продемонстрировали самые высокие показатели распространенности ПТО [26]. Данные выводы подтверждены и в настоящем исследовании, т.к. ПТО встречался только среди женщин с родами в анамнезе.

В нашем исследовании установлена связь между степенями пролапса и тяжестью симптомов дисфункции тазового дна по результатам анкеты *PFDI-20*. Аналогичные данные получены в исследовании, проведенном Доброхотовой Ю.Э. и соавт. [8].

В литературе имеются сведения о формировании ПТО уже во время беременности. В исследовании, проведенном с участием 395 беременных женщин в сроке гестации 28-38 недель, симптомы ПТО выявлены у 26,6% участниц [9]. Несмотря на это, далеко не все женщины высказывают свои жалобы при консультировании в послеродовом периоде.

На протяжении последних лет активно изучается вопрос влияния ПТО на самовосприятие тела женщины (*body image*) [21,22,28]. Установлено, что ПТО негативно повлиял на восприятие образа тела среди женщин репродуктивного возраста: женщины испытывали отвращение и чувство неловкости по отношению в себе, воспринимали себя старше своего возраста, называя ПТО «болезнью старой леди». Многие женщины заявили, что психологические проблемы оказывали на них более сильное воздействие, нежели физический дискомфорт. Осознание того, что у них есть ПТО привело к серьезным ограничениям в их жизни и повлияло на их семейные взаимоотношения. Все респонденты отметили, что они не получили информацию о возможном развитии ПТО на этапе дородового консультирования, а в последующем (после родов) медицинские работники не отнеслись серьезно к возникновению у них симптомов ПТО [20].

Заключение. Таким образом, ПТО встречается у каждой четвертой женщины репродуктивного возраста, в 25% случаев из них имеют место тяжелые формы пролапса, у трети – начальные формы ПТО с

бессимптомным течением. В большинстве случаев в патологический процесс вовлекаются передние отделы тазового дна. Установлена связь между ПТО и родами в анамнезе. Высокая частота ПТО диктует необходимость ранней диагностики заболевания. Врачам при консультировании женщин в период беременности и после родов, стоит обращать внимание на наличие ранних форм ПТО, а в беседе с пациенткой выявлять наличие симптомов дисфункции тазового дна и производить оценку сексуальной функции.

Литература / References

1. Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. 2018. №9. С. 99–104 / Artymuk NV, Kharacheva SYu. Rasprostranennost' simptomov disfunktsii tazovogo dna u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction in women of reproductive age]. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;9:99–104. Russian.
2. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Пропалс тазовых органов в клинической практике врача акушера-гинеколога. Методические рекомендации №3. Москва, 2016 / Gvozdev MYu, Tupikina NV, Kasyan GR, Pushkar' DYu. Prolaps tazovykh organov v klinicheskoy praktike vracha akushera-ginekologa. Metodicheskie rekomendatsii №3 [Pelvic organ prolapse in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist. Methodological recommendations No. 3]. Moscow; 2016. Russian.
3. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий // Главврач Юга России. 2017. №1 (53). С. 21–25 / Dikke GB. Rannaya diagnostika i konservativnoe lechenie prolapsa genitaliy [Early diagnosis and conservative treatment of genital prolapse]. Glavvrach Yuga Rossii. 2017;1(53):21–25. Russian.
4. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища – необходимость реабилитации в послеродовом периоде // РМЖ. Мать и дитя. 2017. №15. С. 1121–1124 / Dobrokhotova YuE, Nagieva TS. Disfunktsiya tazovogo dna u zhenshchin reproduktivnogo perioda, sindrom relaksirovannogo vlagalishcha – neobkhodimost' reabilitatsii v poslerodovom periode [Pelvic floor dysfunction in women of the reproductive period, relaxed vagina syndrome - the need for rehabilitation in the postpartum period]. RMZh. Mat' i ditya. 2017;15:1121–4. Russian.
5. Дубинская Е.Д., Бабишева И.А., Колесникова С.Н., Дорфман М.Ф., Лаптева Н.В. Сексуальная функция пациенток с ранними формами пролапса тазовых органов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016. №2. С. 76–81 / Dubinskaya ED, Babicheva IA, Kolesnikova SN, Dorfman MF, Lapteva NV. Seksual'naya funktsiya patsientok s rannimi formami prolapsa tazovykh organov [Sexual function of patients with early forms of pelvic organ prolapse]. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina. 2016;2:76–81. Russian.
6. Колесникова С.Н., Дубинская Е.Д., Бабишева И.А. Влияние ранних форм пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста // Академический журнал Западной Сибири. 2016. №1 (62). С. 65–67 / Kolesnikova SN, Dubinskaya ED, Babicheva IA. Vliyanie rannikh form prolapsa tazovykh organov na kachestvo zhizni zhenshchin re-produktivnogo vozrasta [Influence of early forms of pelvic organ prolapse on the quality of life of women of reproductive age]. Akade-micheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2016;1(62):65–7. Russian.
7. Малых Н.Е., Волков В.Г. Опыт лапароскопической вентрофиксации в терапии больных с пролапсом гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. №12(6). С. 92–95 / Malykh NE, Volkov VG. Opyt laparoskopicheskoy ventrofikatsii v terapii bol'nykh s prolapsom genitaliy [Experience of laparoscopic ventricular fixation in the treatment of patients with genital prolapse]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2012;12(6):92–5. Russian.
8. Особенности сексуальной функции у пациенток с пролапсом гениталий / Доброхотова Ю.Э., Камалов А.А., Слободянюк Б.А., Нагиева Т.С. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2020. №8. С. 112–119 / Dobrokhotova YuE, Kamalov AA, Slobodyanyuk BA, Nagieva TS, et al. Osobennosti seksual'noy funktsii u patsientok s prolapsom genitaliy [Features of sexual function in patients with genital prolapse].

Akusherstvo i ginekologiya. 2020;8:112–9. Russian.

9. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Дисфункция тазового дна у беременных женщин в третьем триместре // Акушерство и гинекология. 2017. №11. С. 123–128 / Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II. Disfunktsiya tazovogo dna u beremennykh zhenshchin v tret'em trimestre [Pelvic floor dysfunction in pregnant women in the third trimester]. Akusherstvo i ginekologiya. 2017;11:123–8. Russian.
10. Тимошкова Ю.Л., Шмидт А.А., Курманбаев Т.Е., Комиссарова Ю.Б., Кубасов М.В. Анамнестические факторы риска пролапса гениталий у женщин // Вятский медицинский вестник. 2021. № 1(69). С. 59–63 / Timoshkova YuL, Shmidt AA, Kurmanbaev TE, Komissarova YuV, Kubasov MV. Anamnesticheskie faktory riska prolapsa genitaliy u zhenshchin [History of risk factors for genital prolapse in women]. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2021;1(69):59–63. Russian.
11. Шелыгин Ю.А., Попов А.А., Фоменко О.Ю., Козлов В.А., Мудров А.А., Белоусова С.В., Федоров А.А., Ефремова Е.С. Нарушение функции держания кишечного содержимого у пациенток с пролапсом гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. №18(6). С. 62–66 / Shelygin YuA, Popov AA, Fomenko OYu, Kozlov VA, Mudrov AA, Belousova SV, Fedorov AA, Efremova ES. Narushenie funktsii derzhaniya kishechnogo soderzhimogo u patsientok s prolapsom genitaliy [Violation of the function of holding intestinal contents in patients with genital prolapse]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2018;18(6):62–6. Russian.
12. Blomquist J.L., Muñoz A., Carroll M., Handa V.L. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth // JAMA. 2018. №320(23). P. 2438–2447 / Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, Handa VL. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth. JAMA. 2018;320(23):2438–47.
13. Chen C.C.G., Avondstondt A.M., Khatry S.K., Singh M., Klasen E.M., LeClerq S.C., Katz J., Tielsch J.M., Mullany L.C. Prevalence of symptomatic urinary incontinence and pelvic organ prolapse among women in rural Nepal // Int. Urogynecol. J. 2020. №31(9). P. 1851–1858 / Chen CCG, Avondstondt AM, Khatry SK, Singh M, Klasen EM, LeClerq SC, Katz J, Tielsch JM, Mullany LC. Prevalence of symptomatic urinary incontinence and pelvic organ prolapse among women in rural Nepal. Int. Urogynecol. J. 2020;31(9):1851–8.
14. DeLancey J.O. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2016. №28(5). P. 420–429 / DeLancey JO. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2016;28(5):420–9.
15. Hallock J.L., Handa V.L. The Epidemiology of Pelvic Floor Disorders and Childbirth: An Update // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2016. №43(1). P. 1–13 / Hallock JL, Handa VL. The Epidemiology of Pelvic Floor Disorders and Childbirth: An Update. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2016;43(1):1–13.
16. Hammad F.T., Elbiss H.M., Osman N. The degree of bother and healthcare seeking behaviour in women with symptoms of pelvic organ prolapse from a developing gulf country // BMC Womens Health. 2018. №18(1). P. 77 / Hammad FT, Elbiss HM, Osman N. The degree of bother and healthcare seeking behaviour in women with symptoms of pelvic organ prolapse from a developing gulf country. BMC Womens Health. 2018;18(1):77.
17. Haylen B.T., Maher C.F., Barber M.D., Camargo S., Dandolu V., Digesu A., Goldman H.B., Huser M., Milani A.L., Moran P.A., Schaer G.N., Withagen M.I. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP) // Int. Urogynecol. J. 2016. №27(4). P. 655–684 / Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, Goldman HB, Huser M, Milani AL, Moran PA, Schaer GN, Withagen MI. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). Int. Urogynecol. J. 2016;27(4):655–84.
18. Kinman C.L., Lemieux C.A., Agrawal A., Gaskins J.T., Meriwether K.V., Francis S.L. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother // Int. Urogynecol. J. 2017. №28(5). P. 751–755 / Kinman CL, Lemieux CA, Agrawal A, Gaskins JT, Meriwether KV, Francis SL. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother. Int. Urogynecol. J. 2017;28(5):751–5.
19. Li Z., Xu T., Li Z., Gong J., Liu Q., Wang Y., Wang J., Xia Z., Zhu L. An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a population-based sample in China // Climacteric. 2019. № 22(1). P. 79–84 / Li Z, Xu T, Li Z, Gong J, Liu Q, Wang Y, Wang J, Xia Z,

Zhu L. An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a population-based sample in China. *Climacteric*. 2019;22(1):79–84.

20. Mirskaya M., Lindgren E.C., Carlsson I.M. Online reported women's experiences of symptomatic pelvic organ prolapse after vaginal birth // *BMC Womens Health*. 2019. №19(1). P. 129 / Mirskaya M, Lindgren EC, Carlsson IM. Online reported women's experiences of symptomatic pelvic organ prolapse after vaginal birth. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):129.

21. Montoya T.I., Morera O., Sanchez S., Mallett V.T. Validation of the body image in pelvic organ prolapse questionnaire in Spanish-speaking Latinas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. №222. P. 789 / Montoya TI, Morera O, Sanchez S, Mallett VT. Validation of the body image in pelvic organ prolapse questionnaire in Spanish-speaking Latinas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222:789.

22. Moroni R.M., Alves S.L.L., Ferreira C.H.J., Mello C.M., Brito L.G. Assessment of Body Image, Sexual Function, and Attractiveness in Women With Genital Prolapse: A Cross-Sectional Study With Validation of the Body Image in the Pelvic Organ Prolapse (BIPOP) Questionnaire // *J. Sex. Med.* 2019. №16(1). P. 126–136 / Moroni RM, Alves SLL, Ferreira CHJ, Mello CM, Brito LG. Assessment of Body Image, Sexual Function, and Attractiveness in Women With Genital Prolapse: A Cross-Sectional Study With Validation of the Body Image in the Pelvic Organ Prolapse (BIPOP) Questionnaire. *J. Sex. Med.* 2019;16(1):126–36.

23. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214. *Obstet. Gynecol.* 2019. №134(5). P. 126–142 / Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214. *Obstet. Gynecol.* 2019;134(5):126–42.

24. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society. Pelvic Organ Prolapse // *Female Pelvic*

Medicine & Reconstructive Surgery. 2019. №25(6). P. 397–408 / American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society. Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2019;25(6):397–408.

25. Singh R., Mahat S., Singh S., Nyamasege C.K., Wagatsuma Y. The relationship between pelvic organ prolapse and short birth intervals in a rural area of Nepal // *Trop Med Health*. 2021. №49(1). P. 5 / Singh R, Mahat S, Singh S, Nyamasege CK, Wagatsuma Y. The relationship between pelvic organ prolapse and short birth intervals in a rural area of Nepal. *Trop Med Health*. 2021;49(1):5.

26. Trutnovsky G., Kamisan A.I., Martin A., Dietz H.P. Delivery mode and pelvic organ prolapse: a retrospective observational study // *BJOG*. 2016. №123(9). P. 1551–1556 / Trutnovsky G, Kamisan AI, Martin A, Dietz HP. Delivery mode and pelvic organ prolapse: a retrospective observational study. *BJOG*. 2016;123(9):1551–6.

27. Yan W., Li X., Sun S., Xiang Y., Zhou Y., Zeng X., Xie F., Jiang H., Liu Q., Xiang J. Risk factors for female pelvic organ prolapse and urinary incontinence // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018. №43(12). P. 1345–1350 / Yan W, Li X, Sun S, Xiang Y, Zhou Y, Zeng X, Xie F, Jiang H, Liu Q, Xiang J. Risk factors for female pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;43(12):1345–50.

28. Zhu L., Wang X., Shi H., Xu T., Lang J., Tang X. Reliability and validity of a Chinese version of the Modified Body Image Scale in patients with symptomatic pelvic organ prolapse // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. №130(2). P. 187–189 / Zhu L, Wang X, Shi H, Xu T, Lang J, Tang X. Reliability and validity of a Chinese version of the Modified Body Image Scale in patients with symptomatic pelvic organ prolapse. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015;130(2):187–9.

Библиографическая ссылка:

Данилина О.А., Волков В.Г. Распространенность пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 29–33. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-29-33.

Bibliographic reference:

Danilina OA, Volkov VG. Rasprostranennost' prolapsa tazovykh organov sredi zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Prevalence of pelvic organ prolapse among women of reproductive age]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:29–33. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-29-33. Russian.

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ТРЕВОГИ И КОМОРБИДНЫХ ПИЩЕВЫХ РАССТРОЙСТВ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

С.О. АФАНАСЬЕВ, И.С. МАХОРТОВА, О.Ю. ШИРЯЕВ

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 12, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценка эффективности применения протоколов когнитивно-поведенческой индивидуальной и групповой терапии в сравнении с психофармакотерапией препаратом группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (Сертралином) среди обучающихся медицинских ВУЗов, страдающих социофобией в коморбидности с проявлениями пищевых нарушений. **Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось среди студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Участники исследования были рандомизированы и разделены на четыре группы (когнитивно-поведенческая терапия, фармакотерапия, когнитивно-поведенческая групповая терапия, сочетание когнитивной терапии и фармакотерапии). Оценка результатов терапии проходила с использованием Шкалы социальной тревоги Лейбовица, Шкалы тревоги Бека. **Результаты и их обсуждение.** Наилучшие результаты терапии были отмечены в первой и второй группах участников исследования, с применением методик индивидуальной когнитивно-поведенческой терапии и сочетанием когнитивно-поведенческой терапии и фармакотерапии. Эффективность лечения в обеих группах является сопоставимой. Наименьшую эффективность показало применение фармакотерапии без психотерапии в третьей группе студентов. **Выводы.** Степень выраженности социальной тревоги положительно коррелирует с наличием признаков пищевых нарушений. Проблематика социальных страхов и пищевых нарушений у молодежи требует дальнейших исследований и более пристального внимания со стороны сотрудников здравоохранения.

Ключевые слова: социальное тревожное расстройство, студенты медицинских ВУЗов, расстройства пищевого поведения, когнитивно-поведенческая терапия, коморбидность, эпизоды переедания, компенсаторное поведение, пищевая рестрикция.

CLINIC AND TREATMENT OF SOCIAL ANXIETY AND COMORBID EATING DISORDERS IN MEDICAL STUDENTS

S.O. AFANASYEV, I.S. MAKHORTOVA, O.YU. SHIRIAEV

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

Abstract. The research purpose is to assess the effectiveness of cognitive-behavioral individual and group therapy protocols in comparison with psychopharmacotherapy with a selective serotonin reuptake inhibitor (Sertraline) among medical students suffering from social anxiety and comorbidity with manifestations of eating disorders. **Materials and research methods.** The study participants were randomized and divided into four groups (cognitive behavioral therapy, pharmacotherapy, cognitive behavioral group therapy, a combination of cognitive therapy and pharmacotherapy). Authors used the Leibowitz Social Anxiety Scale and the Beck Anxiety Inventory in order to evaluate results of treatment. **Results and its discussion.** The best results of therapy were in the first and second groups of study participants, using individual cognitive-behavioral therapy and a combination of cognitive therapy and pharmacotherapy. Therapeutic outcomes in both groups are comparable. The use of pharmacotherapy without psychotherapy in the third (control) group of students showed the least effectiveness. **Conclusions.** Social anxiety of the severity degrees positively correlates with the eating disorders. The problems of social fears and eating disorders among young people require further research and attention from health officials.

Keywords: social anxiety disorder, medical university students, eating disorders (ED), cognitive behavioral therapy (CBT), comorbidity, episodes of overeating, compensatory behavior, food restriction.

Введение. В последние годы социальное тревожное расстройство (СТР), представляющее собой тревогу и внутренний дискомфорт, страх быть осужденным и осмеянным при ситуациях социального перформанса, взаимодействия с людьми, стало одним из самых распространенных тревожных расстройств с годовой распространённостью в диапазоне 5-8% и частотой в 8-12% в течение жизни [4,8].

В исследовании тревожных заболеваний у обучающихся ВУЗов, проведенном Wang X. (2019) отмечается, что частота встречаемости заболеваний тревожного спектра у студентов-медиков за последние годы увеличилась в сравнении со студентами других направлений обучения [10].

По данным обширного исследования Tam W.W. и соавт. (2019), среди 40 348 студентов медицинских специальностей распространенность тревоги составила 33,8% [7].

В исследованиях Клименковой Е.Н. и соавт. (2017), подчеркивается, что в студенческие годы, в связи со стрессами и образовательной нагрузкой, характерен более значимый риск дебюта психопатологии [3].

В обширном метаанализе взаимосвязей СТР и расстройств пищевого поведения (РПП), проведенном Harrison A. и соавт. (2018) отмечено, что СТР зачастую является триггером формирования РПП. Переживания относительно того, что думают окружающие о внешности и привлекательности нередко приводит к переоценке значимости формы своего тела и веса [5].

Также, в исследованиях продемонстрировано, что пищевые нарушения могут значительно влиять на течение эпизодов депрессии, утяжеляя их [1,2]. В работах Santos A.V.D. и соавт. (2020) и Ximenes R.C. и соавт. (2018) отмечается, что социальная тревога у молодежи, в том числе студентов медицинских направлений,

может приводить к развитию РПП [6,9].

По причине высокой частоты встречаемости социальной фобии и сопутствующих РПП у студентов оптимизация процесса раннего выявления и коррекции данных заболеваний является значимым и злободневным вопросом современной психиатрии.

Цель исследования – повышение эффективности лечения студентов ВУЗов, страдающих социальной тревогой и коморбидными нарушениями пищевого поведения.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в 2020-2021 гг. среди студентов ВГМУ им Н.Н. Бурденко на базе Воронежского областного психоневрологического диспансера (ВОКПНД) и клиники «Лион-Мед».

В целях оценки уровня тревоги среди обучающихся ВГМУ им Н.Н. Бурденко было запланировано проведение очного анкетирования, однако, в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по COVID-19, часть студентов были проанкетированы в *online*-формате. Всего было обследовано 1166 человек (70% – очно, 30% – дистанционно). Среди них юноши – 249 человек (21,4%) девушки – 917 человека (78,6%).

Студенты, у которых были диагностированы повышенные показатели социальной тревоги, наличие коморбидных РПП и давшие согласие на работу с психотерапевтом были приглашены для терапии на базу ВОКПНД и в клинику «Лион-Мед». Среди 144 студентов всем критериям включения и невключения удовлетворяли 118 человек (81,9%). Из них 88 человек составили девушки и 30 – юноши.

Критерии включения:

- информированное согласие студента на участие в исследовании;
- наличие симптоматики СТР;
- наличие признаков РПП (эпизоды переедания, компенсаторное поведение, пищевая рестрикция).

Критерии невключения:

- Установленный диагноз шизофрении в анамнезе или на момент скрининга;
- Установленный диагноз панического расстройства в анамнезе или на момент скрининга;
- Расстройства личности и поведения в анамнезе или на момент скрининга;
- Эпилепсия.

Участники исследования были рандомизированы и разделены на четыре группы. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Исследование проводилось открытым методом. В окончательную статистическую обработку было отобрано лишь 106 человек, которые наблюдались на всех этапах лечения и соблюдали режим назначенной терапии. 12 пациентов по разным причинам были исключены из исследования.

Все пациенты были обследованы на степень выраженности общей и социальной тревоги по шкале социальной тревоги Лейбовица и шкале тревоги Бека

в ходе терапии.

В первую группу вошли 26 студента, направленных на индивидуальную *когнитивно-поведенческую терапию* (КПТ). Во вторую группу вошло 24 студента, которым, помимо КПТ, был назначен антидепрессант группы *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* (СИОЗС) в дозировках, соответствующих стандартам лечения социальной тревоги (Сертралин 100 мг/сут) Препарат принимался однократно утром в течение 60 суток. В третью группу вошло 29 студентов, получавшие только психотерапию без КПТ. В четвертую группу вошло 27 человек, проходивших *когнитивно-поведенческую групповую психотерапию* (КПГТ).

Основными жалобами, которые участники исследования предъявляли в процессе беседы, являлись: пониженное настроение, пессимистические мысли, беспричинная тревожность, нарушения сна, чувство сердцебиения, одышка, желудочно-кишечные расстройства, сложности при взаимодействии с окружающими, страх находиться в компании малознакомых людей либо выступать перед большой аудиторией.

Симптомы РПП среди участников были представлены эпизодами переедания, компенсаторным поведением и пищевой рестрикцией.

Нами был проведен корреляционный анализ данных между показателями социальной тревоги (шкала Лейбовица), общей тревогой, оцененной по шкале тревоги Бека и проявлениями пищевых нарушений среди молодежи на фоне различных режимов терапии. При анализе был использован коэффициент корреляции для непараметрических типов шкал (коэффициент корреляции по Пирсону). Достоверность результатов терапии оценивалась по критерию Стьюдента, критический уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Как видно из данных, представленных в табл. 1, в *первой группе* (КПТ) достоверные отличия от исходного уровня социальной тревоги, оцененной по шкале Лейбовица, отмечены на 60 день от начала терапии ($p<0,05$). По шкале тревоги Бека отличия от исходного уровня тревоги выявлены уже на 30 день терапии ($p<0,05$) и на 60 день ($p<0,05$).

Во второй группе участников терапии (индивидуальная КПТ в сочетании с фармакотерапией сертралином 100 мг/сут) достоверные отличия от исходного уровня социальной тревоги представлены на 60 день от начала лечения ($p<0,05$). Уровень общей тревоги (шкала Бека) достоверно отличался на 30 ($p<0,05$) и 60 день терапии ($p<0,05$).

В третьей группе (сертралин 100 мг/сут) достоверных отличий от исходного уровня социальной тревоги за период исследования отмечено не было. По шкале Бека отличия от исходного уровня общей тревоги выявлены только на 60 день терапии ($p<0,05$).

Таблица 1

Динамика изменений уровня социофобии и общей тревоги в группах

День терапии	Общий балл по шкале Лейбовица	Общий балл по шкале тревоги Бека	<i>p</i>	
Первая группа (индивидуальная КПТ)				
Начало лечения	122,56±6,12	29,12±1,05	шкала Лейбовица	шкала Бека
15 день	120,12±5,84	27,34±0,77	0,7760	0,1907
30 день	111±5,04	25±0,82	0,1643	0,0073*
60 день	94,34±4,61	20±1,07	0,0022*	0,0001*
Вторая группа (индивидуальная КПТ + фармакотерапия)				
Начало лечения	121,32±5,13	28,98±1,08	Шкала Лейбовица	шкала Бека
15 день	119,09±5,61	25,32±0,74	0,7720	0,1897
30 день	113,00±5,21	24,02±0,75	0,1631	0,0068*
60 день	96,31±4,02	21,10±2,12	0,0018*	0,0007*
Четвертая группа (КПТ)				
Начало лечения	123,28±4,22	29,23±2,07	Шкала Лейбовица	шкала Бека
15 день	120,52±5,23	27,19±1,23	0,7612	0,1851
30 день	116±4,75	25,12±1,76	0,2643	0,0612
60 день	103,21±3,04	22±1,35	0,0315*	0,0071*
Третья группа (фармакотерапия)				
Начало лечения	124,01±3,17	28,57±2,13	Шкала Лейбовица	шкала Бека
15 день	121,11±5,22	27,21±0,59	0,7831	0,1811
30 день	118±4,84	25,31±2,12	0,2722	0,2207
60 день	115,21±3,87	21±1,34	0,0712	0,0425*

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые отличия от уровня до начала лечения между сроками наблюдения внутри групп при $p < 0,05$

В четвертой группе (КПТ) достоверные отличия от исходного уровня социофобии отмечались на 60 день терапии ($p < 0,05$), по шкале Бека отличия также диагностированы на 60 день ($p < 0,05$).

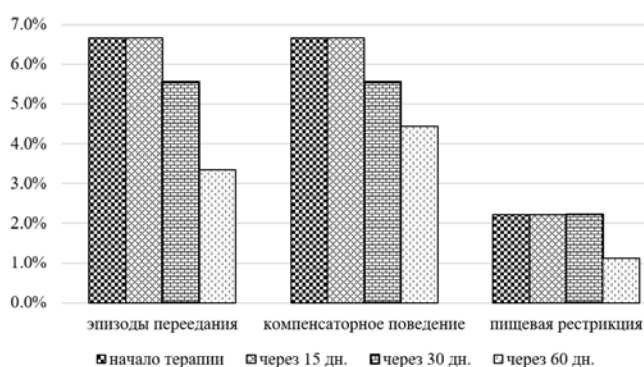


Рис. Процент пациентов имеющих проявления нарушений пищевого поведения в различные сроки наблюдения среди всех групп терапии

Как видно из результатов, представленных в табл. 2, корреляционные взаимосвязи между уровнем социофобии и наличием эпизодов переедания отмечены только в начале терапии ($p < 0,05$). Взаимосвязи между социальной тревогой и компенсаторным поведением выявлены до начала лечения ($p < 0,05$) и на 15 день ($p < 0,05$). Пищевая рестрикция положительно

коррелировала с симптоматикой социофобии до лечения ($p < 0,05$) и на 15 день терапии ($p < 0,05$).

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи проявлений нарушений пищевого поведения с показателями социофобии по шкале Лейбовица среди всех групп терапии

Показатель	Срок наблюдения			
	До лечения	15-й день	30-й день	60-й день
Шкала тревоги Бека	0,81 *	0,79 *	0,49	0,53
Эпизоды переедания	0,62 *	0,58	0,55	0,13
Компенсаторное поведение	0,62 *	0,65 *	0,53	0,51
Пищевая рестрикция	0,67 *	0,65 *	0,43	0,04

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые величины коэффициентов корреляции при $p < 0,05$

На 30 день наблюдения статистически значимых взаимосвязей между проявлениями пищевых нарушений и социальной тревогой выявлено не было, что свидетельствует об уменьшении выраженности симптоматики пищевых нарушений по ходу терапии (рис.)

Положительная корреляция между общей тревогой, оцененной по шкале тревоги Бека и социофобией отмечена до лечения ($p < 0,05$) и на 15 день терапии ($p < 0,05$), что является признаком более быстрого снижения уровня общей тревоги по сравнению с социофобией по ходу исследования.

Выводы:

1. Наилучшие результаты терапии были отмечены в первой и второй группах участников исследования, с применением методик индивидуальной КПТ и сочетанием КПТ и фармакотерапии. Эффективность лечения в обеих группах является сопоставимой. Следующим по эффективности методом терапии по данным исследования была когнитивно-поведенческая групповая терапия (КПТГ), примененная среди четвертой группы участников. Наименьшую эффективность показало применение фармакотерапии без психотерапии в третьей группе студентов.

2. Степень выраженности социальной тревоги положительно коррелировала с наличием признаков пищевых нарушений (эпизоды переедания, компенсаторное поведение, пищевая рестрикция). В ходе терапии отмечалось снижение частоты встречаемости признаков пищевых нарушений соответственно снижению уровня социальной и общей тревожности у студентов медицинского ВУЗа.

Литература / References

- Афанасьев С.О., Гайворонская Е.Б. К вопросу о социальной тревоге и нарушении пищевого поведения студентов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2021. № 84. С. 75–79 / Afanas'ev SO, Gayvoronskaya EB. K voprosu o sotsial'noy trevoge i narushenii pishchevogo povedeniya studentov [On the issue of social anxiety and eating disorders of students]. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2021;84:75–9. Russian.
- Афанасьев С.О., Ширяев О.Ю., Махортова И.С. Социальная

тревога и расстройства пищевого поведения среди студентов медицинского вуза // Неврологический вестник. 2021. Т. LIII, вып. 3. С. 11–19 / Afanas'ev SO, Shiryaev OYu, Makhortova IS. Sotsial'naya trevoga i rasstroystva pishchevogo povedeniya sredi studentov meditsinskogo vuza [Social anxiety and eating disorders among medical students]. Nevrologicheskiy vestnik. 2021;LIII(3):11–9. Russian.

3. Клименкова Е.Н., Холмогорова А.Б. Валидизация методик диагностики социальной тревожности на российской подростковой выборке // Консультативн. психол. и психотерап. 2017. Т. 25, №1. С. 28–39. DOI: 10.17759/cpp.2017250103 / Klimenkova EN, Kholmogorova AB. Validizatsiya metodik diagnostiki sotsial'noy trevozhnosti na rossiyskoy podrostkovoy vyborke [Validation of Methods for Diagnosing Social Anxiety in a Russian Adolescent Sample]. Konsul'tativn. psikh. i psikhoterap. 2017;25(1):28–39. DOI: 10.17759/cpp.2017250103. Russian.

4. Baartmans J.M., Rinck M., Hudson J.L. Are socially anxious children really less liked, or do they only think so? // Cognitive Therapy and Res. 2019. Vol. 43. P. 1043–1050 / Baartmans JM, Rinck M, Hudson JL. Are socially anxious children really less liked, or do they only think so? Cognitive Therapy and Res. 2019;43:1043–50.

5. Kerr-Gaffney J., Harrison A., Tchanturia K. Social anxiety in the eating disorders: a systematic review and meta-analysis // Psychol. Med. 2018. Vol. 48, N. 15. P. 2477–2491. DOI: 10.1017/S0033291718000752 / Kerr-Gaffney J, Harrison A, Tchanturia K. Social anxiety in the eating disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychol. Med. 2018;48(15):2477–91. DOI: 10.1017/S0033291718000752.

6. Nascimento V.S.D., Santos A.V.D., Arruda S.B. Association between eating disorders, suicide and depressive symptoms in undergraduate students of health-related courses // Einstein (Sao Paulo). 2019. Vol. 18. P. eAO4908. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO4908 / Nas-

cimento VSD, Santos AVD, Arruda SB. Association between eating disorders, suicide and depressive symptoms in undergraduate students of health-related courses. Einstein (Sao Paulo). 2019;18:eAO4908. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO4908

7. Quek T.T., Tam W.W., Tran B.X. The global prevalence of anxiety among medical students: A meta-analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019. Vol. 16, N. 15. P. 2735. DOI: 10.3390/ijerph16152735 / Quek TT, Tam WW, Tran BX. The global prevalence of anxiety among medical students: A meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019;16(15):2735. DOI: 10.3390/ijerph16152735.

8. Stein D.J., Lim C.C.W., Roest A.M. The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: Data from the World Mental Health Survey Initiative // BMC Med. 2017. Vol. 15, N. 1. P. 143. DOI: 10.1186/s12916-017-0889-2 / Stein DJ, Lim CCW, Roest AM. The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: Data from the World Mental Health Survey Initiative. BMC Med. 2017;15(1):143. DOI: 10.1186/s12916-017-0889-2.

9. Silva G.A., Ximenes R.C., Pinto T.C., Cintra J.D., Santos A.V., Nascimento V.S. Consumo de formulações emagrecedoras e risco de transtornos alimentares em universitários de cursos de saúde // J. Bras. Psiquiatr. 2018. Vol. 68, N. 4. P. 239–246 / Silva GA, Ximenes RC, Pinto TC, Cintra JD, Santos AV, Nascimento VS. Consumo de formulações emagrecedoras e risco de transtornos alimentares em universitários de cursos de saúde. J. Bras. Psiquiatr. 2018;68(4):239–46.

10. Zeng W., Chen R., Wang X. Prevalence of mental health problems among medical students in China: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98, N. 18. P. e15337. DOI: 10.1097/MD.00000000000015337 / Zeng W, Chen R, Wang X. Prevalence of mental health problems among medical students in China: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(18):e15337. DOI: 10.1097/MD.00000000000015337.

Библиографическая ссылка:

Афанасьев С.О., Махортова И.С., Ширяев О.Ю. Клиника и лечение социальной тревоги и коморбидных пищевых расстройств у студентов медицинского ВУЗа // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 34–37. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-34-37.

Bibliographic reference:

Afanas'ev SO, Makhortova IS, Shiryaev OYu. Klinika i lechenie sotsial'noy trevogi i komorbidnykh pishchevykh rasstroystv u studentov meditsinskogo VUZa [Clinic and treatment of social anxiety and comorbid eating disorders in medical students]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:34–37. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-34-37. Russian.

**ТРАНСРЕКТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ НАВИГАЦИЯ КАК СПОСОБ
ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ ЭНУКЛЕАЦИИ АДЕНОМЫ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(клинический случай)**

Р.В. ВАСИН^{*,**}, И.С. СОБЕННИКОВ^{**}, В.Б. ФИЛИМОНОВ^{*,***}, А.В. ПЕТРЯЕВ^{****}, Е.Ю. ШИРОБАКИНА^{**}

^{*}ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»,

ул. Новосёлов, д. 26/17, г. Рязань, 390037, Россия, e-mail: gkb11rzn@yandex.ru

^{**}ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,

Высоковольтная ул., д. 9, г. Рязань, 390026, Россия, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

^{***}ГБУ РО «Больница скорой медицинской помощи»,

ул. Стройкова, стр. 85, г. Рязань, 390026, Россия, e-mail: gkbsmp62@mail.ru

^{****}ТУЗ ТО Тульская областная клиническая больница,

ул. Яблочкова, д. 1а, г. Тула, 300053, Россия, e-mail: Guz.tokb2@tularegion.ru

Аннотация. Цель исследования: изучить возможность трансректальной ультразвуковой навигации в ходе выполнения трансуретральной энуклеации аденомы простаты в качестве вспомогательного метода помощи хирургу на этапах освоения методики. **Материалы и методы исследования.** В клинику госпитализирован пациент 79 лет для хирургического лечения аденомы простаты. В ходе операции для анатомического ориентирования при выполнении энуклеации использовалась трансректальная ультразвуковая навигация. **Результаты и их обсуждение.** Применение дополнительной визуализации во время проводимого оперативного вмешательства позволило расширить возможности анатомического ориентирования хирурга при больших размерах предстательной железы, что позволило контролировать адекватность объема удаляемой аденоматозной ткани во время проведения манипуляций и избежать перфорации капсулы простаты. **Заключение.** На ранних этапах освоения методики возможно дополнительное применение интраоперационной ультразвуковой навигации с целью профилактики травматизации соседних структур при работе на границе с хирургической капсулой предстательной железы и повышения радикальности операции.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, биполярная энуклеация простаты, трансректальное ультразвуковое исследование.

**TRANSRECTAL ULTRASOUND INTRAOPERATIVE NAVIGATION AS A WAY TO IMPROVE THE QUALITY OF
PERFORMING TRANSURETHRAL ENUCLEATION OF PROSTATE ADENOMA
(clinical case)**

R.V. VASIN^{*,**}, I.S. SOBENNIKOV^{**}, V.B. FILIMONOV^{*,***}, A.V. PETRYAEV^{****}, E.U. SHIROBAKINA^{**}

^{*}Ryazan City Clinical Hospital №11, st. Novoselov, 26/17, Ryazan, 390037, Russia, e-mail: gkb11rzn@yandex.ru

^{**}Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov,

Vysokovoltynaya st., 9, Ryazan, 390026, Russia, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

^{***}Ryazan ambulance hospital, st. Stroikova, str. 85, Ryazan, 390026, Russia, e-mail: gkbsmp62@mail.ru

^{****}Tula regional clinical hospital, st. Yablochkova, 1a, Tula, 300053, Russia, e-mail: Guz.tokb2@tularegion.ru

Abstract. The research purpose is to study the possibility of transrectal ultrasound navigation during transurethral enucleation of prostate adenoma as an auxiliary method of helping a surgeon at the stages of mastering the technique. **Materials and research methods.** A 79-year-old patient was admitted to the clinic for surgical treatment of prostate adenoma. During the operation, transrectal ultrasound navigation was used for anatomical orientation during enucleation. **Results and its discussion.** The use of additional visualization during the surgical intervention made it possible to expand the possibilities of anatomical orientation of the surgeon with a large prostate gland, which made it possible to control the adequacy of the volume of removed adenomatous tissue during manipulations and to avoid perforation of the prostate capsule. **Conclusion.** At the early stages of mastering the technique, it is possible to additionally use intraoperative ultrasound navigation in order to prevent trauma to adjacent structures when working on the border with the surgical capsule of the prostate gland and to increase the radicality of the operation.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, bipolar enucleation of the prostate, transrectal ultrasound.

Введение. В последние десятилетия «золотым стандартом» хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) при объеме железы до 80 см. куб. является трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы [6]. Однако, при объеме железы более 80 см³ вопрос выбора оперативной тактики остается не до конца решенным.

В настоящее время при большом объеме простаты во многих урологических отделениях нашей страны хирурги отдают предпочтение открытым оперативным вмешательствам, таким как позадилольная и чреспузырная аденомэктомия. Однако во всем мире наблюдается общая тенденция к применению малоинвазивных оперативных методик при хирургическом лечении ДГПЖ.

Актуальность уменьшения числа открытых оперативных вмешательств связана со снижением интра- и послеоперационных рисков, а также снижением сроков реабилитации пациентов после проводимого лечения [1]. Трансуретральная хирургия при ДГПЖ имеет большое преимущество в сравнении с открытыми операциями по таким показателям, таким как травматичность, объем кровопотери, сокращение числа койко-дней в стационаре и сроки уретральной катетеризации [3]. Интраоперационные ограничения, которые ранее были связаны с высоким риском возникновения ТУР-синдрома при использовании монополярных резектоскопов и приводили к ограничению времени работы хирурга и объема ирригационной жидкости, в настоящее время сняты с приходом биполярных резектоскопов [5]. Существуют неоднократные сообщения об успешном опыте применения биполярной ТУР при больших объемах железы.

Однако при выборе ТУР в качестве метода лечения при большом объеме железы необходимо учитывать условность границы между псевдокапсулой и тканью аденоматозных узлов, т.к. оставшаяся резидуальная гиперплазированная ткань может привести к рецидиву заболевания и потребностью в повторном оперативном вмешательстве [4]. В подтверждение этого утверждения можно привести исследование *Gilling P.G.* и соавт., в котором при проведении биполярной ТУР при объеме железы более 100 см.куб. частота рецидивов ДГПЖ за пятилетний период достигла 30%, что в 3 раза выше, чем после выполнения резекции при исходно меньших размерах железы [8].

Неудовлетворенность отсроченными результатами привела к развитию и поиску других альтернативных малоинвазивных методов, одним из которых является биполярная *трансуретральная энуклеация предстательной железы* (ТУЭБ). Данный метод заключается в трансуретральном выделении аденоматозных узлов в пределах хирургической капсулы, что позволяет коагулировать сосуды на протяжении при помощи биполярного электрода [2].

Различные рандомизированные исследования, которые сравнивают энуклеацию простаты и БТУР ассоциируют с более низкой частотой переливания крови и более коротким периодом катетеризации при проведении энуклеации [9]. В проспективном рандомизированном исследовании *Geavlete B.*, сравнивающим ТУЭБ и открытую аденомэктомию получена сходная продолжительность оперативных вмешательств (91,4 и 87,5 мин соответственно) и объем удаляемой ткани (108,3 и 115,4 г соответственно), однако, значительное преимущество ТУЭБ показала по меньшей частоте гематурии (2,9% и 12,9% соответственно), сроков пребывания в стационаре (2,1 и 6,9 дня соответственно), частоте острой задержки мочи в послеоперационном периоде (8,6% против 1,4%) [7].

Цель исследования – изучить возможность трансректальной ультразвуковой навигации в ходе выполнения ТУЭБ в качестве вспомогательного метода помощи хирургу на этапах освоения методики операции ТУЭБ

Материалы и методы исследования. Пациент К. 79 лет поступил в ГБУ РО ГКБ № 11 г. Рязань на плановое оперативное лечение по поводу ДГПЖ в августе 2021 года. В анамнезе пациенту дважды выполнялась катетеризация мочевого пузыря по поводу острой задержки мочеиспускания, давность последней катетеризации мочевого пузыря 4 месяца. На фоне консервативного лечения у пациента восстанавливалось самостоятельное мочеиспускание после удаления уретрального катетера.

Общая продолжительность заболевания около 10 лет, в течение 8 лет получал консервативное лечение – тамсулозин 0.4 мг/сут постоянно, препараты группы ненаркотических противовоспалительных средств в течение 5-7 дней, курсовые приемы антибиотиков, неоднократно принимал фито препараты и биологически активные добавки.

Настоящее ухудшение в течение 4 месяцев, когда после удаления уретрального катетера на фоне консервативного лечения пациент стал отмечать ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, необходимость натуживания при микции, слабый напор мочи и ноктурию до 4 раз за ночь.

Данные общего осмотра пациента: пациент повышенного питания, ИМТ 36. Общее состояние пациента удовлетворительное, температура тела в норме, пульс 72 удара в минуту, АД 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации безболезненный, симметричный, участвует в акте дыхания. Стул давностью 20 часов назад, оформленный. Диурез за сутки 2,1 литра, моча светлая.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, компенсированный, ИБС: стенокардия напряжения 2 функциональный класс, нарушение ритма по типу АВ-блокады 3 степени, установленный электрокардиостимулятор от 2018 года, гипертоническая болезнь 3 степени 3 стадии, риск – 4.

При дополнительном инструментальном обследовании: урофлоуметрия: Q_{max} 3,5 мл/сек, трансректальное ультразвуковое исследование: объем железы 103 см. куб, доли железы симметричны, объем остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря составил 150 мл. Согласно данным анкетирования по опроснику *IPSS (International Prostatic Symptom Score)* получено 28 баллов, преобладает обструктивная симптоматика. Уровень ПСА 1,2 нг/мл.

Ввиду наличия у пациента электрокардиостимулятора, ожирения 2 степени на фоне сахарного диабета в качестве оперативного пособия ему предложено выполнение ТУЭБ.

Обоснованием выбора данного метода оперативного лечения стал объем железы более 80 см³, невозможность использования монополярного электрода при выполнении ТУР ввиду наличия электрокардиостимулятора, вероятные осложнения со стороны послеоперационной раны в виде грыж или эвентрации ввиду наличия ожирения и сахарного диабета у пациента.

На базе ГБУ РО ГКБ №11 данное оперативное вмешательство проводилось впервые, поэтому с целью дополнительного интраоперационного контроля и визуализации хода операции было предложено использовать трансректальное ультразвуковое исследование в режиме реального времени.

ТУЭБ была выполнена биполярной петлей для холодной энуклеации аденомы простаты фирмы *Karl Storz* по двухдолевой методике энуклеации. Аденоматозные узлы разделялись на 12 и 6 часах условного циферблата биполярным крючком фирмы *Karl Storz*, от обнаженной области псевдокапсулы простаты вокруг семенного бугорка выполнялась диссекция по направлению к шейке мочевого пузыря под контролем трансректального ультразвукового исследования в режиме реального времени. Коагуляция сосудов и гемостаз выполнялись в ходе проводимых манипуляций. Методика энуклеации аденомы простаты выполнялась по общепринятым для данной методики способом.

Этапы операции и соответствующая этапам операции ультразвуковая картина представлены на рис. 1 и 2*.

Энуклеированная ткань аденомы простаты эвакуировалась в полость мочевого пузыря (рис. 3), после чего была морцеллирована из полости при помощи морцеллятора фирмы *Eleps*.

Полученный послеоперационный материал направлялся на патогистологическое исследование. Операция заканчивалась дренированием мочевого пузыря посредством силиконового трехходового уретрального катетера 22 шарьера.

Послеоперационная медикаментозная терапия: Цефтриаксон 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно, Фраксипарин 0,3 мг 1 раз в сутки подкожно, обезболивающая терапия, послеоперационное промывание полости мочевого пузыря раствором фурацилина через дополнительный ход уретрального катетера в течение 4-х часов после операции, скорость инфузии 600 мл в час.

Результаты и их обсуждение. Время проведенного оперативного вмешательства составило 92 минуты. Интраоперационного кровотечения не отмечено, объем кровопотери точно измерить не представляется возможным. При трансректальном УЗИ контроле объем простаты после выполнения ТУЭБ

составил 21 см³. Объем удаленной ткани составил 82 см³.

Уретральный катетер у пациента удален на 2 сутки после операции. Осложнений послеоперационного периода не отмечено.

При ультразвуковом контроле остаточной мочи на 4 сутки после операции остаточной мочи – 3 мл. При урофлоуметрии показатель *Q_{max}* составил 17 мл/сек. Дизурические явления наблюдались в течение 2-х суток после удаления катетера в виде послеоперационной ирритативной симптоматики и купировались самостоятельно. Пациент был выписан на 4 сутки из стационара на амбулаторное лечение.

При контрольном осмотре через 1 месяц показатель *Q_{max}* составил 22 мл/сек, остаточной мочи не определялось. По опроснику *IPSS* было получено 5 баллов.

Таким образом, применение дополнительной визуализации во время проводимого оперативного вмешательства позволяет расширить возможности анатомического ориентирования хирурга при больших размерах предстательной железы, что позволяет контролировать адекватность объема удаляемой аденоматозной ткани во время проведения манипуляций и избежать рисков перфорации капсулы простаты.

Выводы. Биполярную трансуретральную энуклеацию простаты можно рассматривать в качестве альтернативы традиционным открытым оперативным вмешательствам с сопоставимыми функциональными результатами. Преимущество данного метода заключается в малом количестве послеоперационных осложнений, сокращении числа койко-дней в стационаре и сроков уретральной катетеризации, что делает данную методику незаменимой в современной урологической практике.

На ранних этапах освоения методики возможно дополнительное применение интраоперационной ультразвуковой навигации с целью профилактики травматизации соседних структур при работе на границе с хирургической капсулой предстательной железы и повышения радикальности операции.

Финансирование исследования.

Бюджет ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература / References

1. Болгов Е.Н. Современные методы эндоскопической энуклеации доброкачественной гиперплазии простаты и перспективы их модификации // Хирургическая практика. 2021. № 1. С. 20–29 / Bolgov EN. Sovremennyye metody endoskopicheskoy enukleatsii dobrokachestvennoy giperplazii prostaty i perspektivy ikh modifikatsii

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

[Modern methods of endoscopic enucleation of benign prostatic hyperplasia and prospects for their modification]. *Khirurgicheskaya praktika*. 2021;1:20-9. Russian.

2. Волков А.А. Малоинвазивное хирургическое лечение при доброкачественной гиперплазии простаты крупных размеров у пациентов пожилого и старшего возраста с тяжелой сопутствующей патологией // *Endoskopicheskaya Khirurgia*. 2021. Т. 27, № 1. С. 114–123 / Volkov AA. Maloinvazivnoe khirurgicheskoe lechenie pri dobrokachestvennoy giperplazii prostaty krupnykh razmerov u patsientov pozhilogo i starshego vozrasta s tyazheloy soputstvuyushchey patologiyey [Minimally invasive surgical treatment for large benign prostatic hyperplasia in elderly and older patients with severe comorbidities]. *Endoskopicheskaya Khirurgia*. 2021;27(1):114-23. Russian.

3. Помешкин Е.В., Шамин М.В. Эффективность новых эндоскопических методов лечения доброкачественной гиперплазии простаты средних и крупных размеров // *Бюллетень науки и практики*. 2019. №9. / Pomeshkin EV, Shamin MV. Effektivnost' novykh endoskopicheskikh metodov lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii prostaty srednikh i krupnykh razmerov [The effectiveness of new endoscopic methods for the treatment of benign prostatic hyperplasia of medium and large sizes]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2019;9. Russian.

4. Попов С.В. Результаты хирургического лечения аденомы предстательной железы больших размеров. Трансуретральная энуклеация биполярном (ТУЭБ) и внебрюшинная эндовидеохирургическая аденомэктомия (ЭВХ АЭ)-сравнительный анализ // *Вопросы урологии и андрологии*. 2017. Т. 5, № 2. С. 5–10 / Popov SV. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya adenomy predstatel'noy zhelezy bol'shikh razmerov. Transuretral'naya enuklea-tsiya bipolyarom (TUEB) i vnebryushinnaya endovideookhirurgicheskaya adenomektomiya (EVKh AE)-sравnitel'nyy analiz [Results of surgical treatment of large prostate adenoma. Transurethral bipolar enucleation (TUEB) and extraperitoneal endovideosurgical adeno-mectomy (EVS AE)-comparative analysis]. *Voprosy urologii i and-rologii*. 2017;5(2):5-10. Russian.

5. da Silva R.D., Bidikov L., Michaels W. Bipolar energy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a current systematic review of the literature // *Can. J. Urol*. 2015. Vol. 22, Suppl 1. P. 30–44 / da Silva RD, Bidikov L, Michaels W. Bipolar energy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a current systematic review of the literature. *Can. J. Urol*. 2015;22. Suppl 1:30-44.

6. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction / C. Gratzke [et al.] // *European Urology*. 2015. Vol. 67, N6. P. 1099–1109 / Gratzke C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European Urology*. 2015;67(6):1099-109

7. Geavlete B., Stanescu F., Iacobaie C., Geavlete P. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases - a medium term, prospective, randomized comparison // *BJU Int*. 2013. Vol. 111, N5. P. 793–803. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11730.x / Geavlete B, Stanescu F, Iacobaie C, Geavlete P. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases - a medium term, prospective, randomized comparison. *BJU Int*. 2013;111(5):793-803. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11730.x.

8. Gilling P.J., Wilson L.C., King C.J. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years // *BJU Int*. 2012. Vol. 109, № 3. P. 408–411 / Gilling PJ, Wilson LC, King CJ. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int*. 2012;109(3):408-11.

9. Kelly D.C., Das A.K. Holmium laser enucleation of the prostate technique for benign prostatic hyperplasia // *Can J Urol*. 2012. Vol. 19, N1. P. 6131–6134 / Kelly DC, Das AK. Holmium laser enucleation of the prostate technique for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol*. 2012;19(1):6131-4.

Библиографическая ссылка:

Васин Р.В., Собенников И.С., Филимонов В.Б., Петряев А.В., Широбакина А.В. Трансректальная ультразвуковая интраоперационная навигация как способ повышения качества выполнения трансуретральной энуклеации аденомы предстательной железы (клинический случай) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 38–41. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-38-41.

Bibliographic reference:

Vasin RV, Sobennikov IS, Filimonov VB, Petryaev AV, Shirobakina EU. Transrektal'naya ul'trazvukovaya intraoperatsionnaya navigatsiya kak sposob povysheniya kachestva vypolneniya transuretral'noy enukleatsii adenomy predstatel'noy zhelezy (klinicheskiy sluchay) [Transrectal ultrasound intraoperative navigation as a way to improve the quality of performing transurethral enucleation of prostate adenoma (clinical case)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:38-41. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-38-41. Russian.

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ КУЛЬТЫ БЕДРА

С.С. ДУНАЕВСКАЯ, А.Т. ХАЧАТРЯН, В.В. ДЕУЛИНА

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

Аннотация. Наиболее частым осложнением после проведения высоких ампутаций конечности является инфекция раны культи бедра, которая встречается в 11-23,1% случаев. Доказано, что этиология принадлежит вторичной гнойно-гнилостной микрофлоре, развивающейся на фоне хронической артериальной недостаточности. Имеется ряд факторов риска возникновения несостоятельности ампутационной культи и развития гнойно-некротических осложнений со стороны послеоперационной раны. При данном состоянии также развиваются типовые патологические состояния, связанные с эндотелиальной недостаточностью и приводящим к нарушению сосудистой проницаемости, микротромбозам и гемостазиологическим нарушениям. **Целью исследования** явилось изучение нарушений коагуляционного звена гемостаза при развитии гнойно-некротических осложнений ампутационной культи бедра у пациентов с облитерирующим атеросклерозом. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 90 пациентов обоего пола, в возрасте от 40 лет поступивших в стационар с диагнозом – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, критическая ишемия или гангрена стопы. В дальнейшем пациентам выполнены высокие ампутации на уровне бедра по экстренным или срочным показаниям. Пациенты были разделены на две клинические группы: 1 группа – 69 (76,7%) пациентов, с благоприятным течением послеоперационного периода и 2 группа – 21 (23,3%) пациентов с осложнившимся послеоперационным периодом инфекцией раны культи бедра. В предоперационном периоде у всех пациентов было проведено исследование системы гемостаза. Полученные результаты обработаны статистически. **Результаты исследования.** Факторами риска развития гнойно-некротических осложнений культи бедра со стороны системы гемостаза являются количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, МНО и протромбиновый тест по Квику. Однако, наибольшей связью обладают протромбиновое время ≤ 14 сек, МНО $\leq 0,95$ и протромбиновый тест по Квику $\geq 110\%$.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия, гангрена, культя бедра, гемостаз, факторы риска.

HAEMOSTASIOLOGICAL DISORDERS IN DEVELOPING PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF HIP STUMP

S.S. DUNAIEVSKAYA, A.T. HACHATRYAN, V.V. DEULINA

Krasnoyarsk State Medical University, Str. Partizan Zheleznyak, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. The most common complication after high limb amputations is hip stump wound infection, which occurs in 11-23.1% of cases. It has been proved that the etiology belongs to a secondary purulent-rotten microflora, developing against the background of chronic arterial insufficiency. There are a number of risk factors for amputation stump insolvency and the development of purulent-necrotic complications from a postoperative wound. This condition also develops typical pathological conditions associated with endothelial insufficiency and resulting in impaired vascular permeability, microthromboses and hemostasiological disorders. **The research purpose** was to investigate disorders of the coagulation link of hemostasis in the development of purulent-necrotic complications of the hip amputation stump in patients with obliterating atherosclerosis. **Materials and methods.** 90 patients of both sexes were examined, aged from 40 years, admitted to a hospital diagnosed with obliterating lower extremity vascular atherosclerosis, critical ischemia or foot gangrene. In the future, the patients underwent high amputations at the hip level for emergency or urgent indications. Patients were divided into two clinical groups: the 1 group - 69 (76.7%) patients with a favorable course of the postoperative period and the 2 group - 21 (23.3%) patients with a complicated postoperative period with a hip stump wound infection. In the preoperative period, a study of the hemostasis system was conducted in all patients. The results were processed statistically. **Results.** Risk factors for the development of purulent-necrotic complications of the hip stump by the hemostasis system are the number of platelets, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, MNO and prothrombin Quick test. However, the greatest communication PV ≤ 14 sec., MNO ≤ 0.95 and the prothrombinov test on Quicka $\geq 110\%$ possess.

Keywords: atherosclerosis, critical ischemia, gangrene, hip stump, hemostasis, risk factors.

Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями ежегодно увеличивается, а также возрастает удельный вес частоты развития критической ишемии при атеросклерозе сосудов нижних конечностей. В связи с этим сохраняется высокий процент «больших» ампутаций конечностей, выполняемых в связи с развитием окклюзионно-стенотических форм атеросклероза. Летальность в послеоперационном периоде достигает 40%, а в течение ближайших 5 лет остается на цифрах 85% по данным разных авторов [3,6,8].

Наиболее частым осложнением после проведения высоких ампутаций конечности является инфекция раны культи бедра, которая встречается в 11-23,1% случаев. Доказано, что этиология принадлежит вторичной гнойно-гнилостной микрофлоре, развивающейся на фоне хронической артериальной недостаточности. Также нарушение заживления ампутационной культи связывают с неправильно выбранным уровнем ампутации. Таким образом, имеется ряд факторов риска возникновения несостоятельно-

сти ампутационной культы и развития гнойно-некротических осложнений со стороны послеоперационной раны [1,6].

К основным факторам риска относят пожилой возраст, генерализованный атеросклероз, длительность заболевания, нарушения углеводного обмена [4,9].

При данном состоянии также развиваются типовые патологические состояния, связанные с эндотелиальной недостаточностью и приводящим к нарушению сосудистой проницаемости, микротромбозам и гемостазиологическим нарушениям. Снижение скорости регионарного кровотока, изменения реологических свойств крови и формирование метаболических изменений приводят к осложненному течению послеоперационного периода при проведении ампутаций на уровне бедра [2,5,7].

Цель исследования – исследовать нарушения коагуляционного звена гемостаза при развитии гнойно-некротических осложнений ампутационной культы бедра у пациентов с облитерирующим атеросклерозом.

Материалы и методы исследования. Клиническая часть исследования выполнена на базе кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в КГБУЗ КМКБ №7. Было обследовано 90 пациентов обоего пола, в возрасте от 40 лет поступивших в стационар с диагнозом облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, критическая ишемия или гангрена стопы. Диагноз подтвержден данными УЗДГ сосудов нижних конечностей и по показаниям компьютерной ангиографией сосудов нижних конечностей. В дальнейшем пациентам выполнены высокие ампутации на уровне бедра по экстренным или срочным показаниям.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола, в возрасте от 40 лет поступившие в стационар с диагнозом – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, критическая ишемия или гангрена стопы.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Наличие в анамнезе сахарного диабета и других эндокринных, аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний.

2. Наличие в анамнезе декомпенсированной сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда.

Критерии исключения из исследования – отказ пациента от участия в исследовании.

Средний возраст пациентов составил 72,2 [53,1;91,3] года. Женщин было 36 (40%) и мужчин 54 (60%). Инвалидность по данному заболеванию была у 71 (78,8%) пациентов и отсутствовала у 19 (21,2%) пациентов.

Пациентам были выполнены следующие операции: ампутация на уровне верхней трети бедра у 23 (25,5%) пациентов, ампутация на уровне средней трети бедра у 50 (55,5%) пациентов и ампутация на уровне нижней трети бедра у 17 (19%) пациентов.

Пациенты были разделены на две клинические группы: 1 группа – 69 (76,7%) пациентов, с благоприятным течением послеоперационного периода и 2 группа – 21 (23,3%) пациентов с осложнившимся послеоперационным периодом инфекцией раны культы бедра.

Исследование коагуляционного звена гемостаза проводили по следующим показателям: количество тромбоцитов, *активированное частичное тромбопластиновое время* (АЧТВ), *протромбиновое время* (ПВ), *тромбиновое время* (ТВ), *отношение ПВ к норме* (МНО), протромбиновый тест по Квику, концентрация фибриногена плазмы крови. Вышеперечисленные показатели оценивали в предоперационном периоде и на 7-10 сутки послеоперационного периода.

В работе применены методы статистического наблюдения, проспективного анализа. Описание данных представлено в виде процентов (%) и в виде медианы 25; 75 перцентилей $Me [Q1 ; Q3]$. Для оценки связи между количественными признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки связи между изучаемыми факторами и развитием печеночной недостаточности использовались показатель *относительного риска* (RR) с 95% доверительным интервалом и коэффициент V Крамера. Для оценки статистической значимости различий между группами применялся точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение. Оценивая показатели коагулограммы у пациентов клинических групп в предоперационном периоде были выявлены следующие отличия. У пациентов 1 клинической группы статистически значимые отличия с контрольными показателями были только по количеству тромбоцитов, 173,03 [162,51; 180,89] $p < 0,001$. Остальные параметры коагулограммы значимо не отличались от показателей контроля, таким образом у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода не выявлено нарушений в показателях коагуляционного звена гемостаза. У пациентов 2 клинической группы регистрировались значимые отличия с показателями контроля по следующим параметрам: укорочение АЧТВ (33,78 [31,45; 35,06] $p^1 < 0,001$) и ПВ (11,52 [10,41; 12,33] $p^1 < 0,001$), уменьшение показателя МНО до 0,46 [0,21; 0,73] $p^1 < 0,001$, развитие фибриногенемии 5,09 [3,21; 7,07] $p^1 < 0,001$. У пациентов 2 клинической группы уже в предоперационном периоде регистрируются изменения в показателях гемограммы, характеризующиеся гиперкоагу-

ляционным синдромом. Выявлено снижение активности протромбинового комплекса (уменьшение МНО, ПВ и увеличение протромбинового теста по Квику), которые также отражают активность внешнего пути коагуляции. Изменения в активации внутреннего пути регистрируются по показателям АЧТВ и концентрации фибриногена. При сравнительном анализе показателей между 1 и 2 клиническими группами обнаружены те же тенденции, отражающие развитие гиперкоагуляции у пациентов 2 клинической группы. Результаты представлены в табл. 1.

Можно выделить показатели, являющиеся предикторами развития гемостазиологических нарушений у пациентов 2 клинической группы. К ним относятся следующие показатели: количество тромбоцитов, АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО и протромбиновый тест по Квику.

Таблица 1

Коагулограмма пациентов клинических групп в предоперационном периоде

Показатель	Контроль	Группа 1 n=69	Группа 2 n=21
Тромбоциты, тысяч Ед/мкл	229,42 [184,50; 256,29]	173,03 [162,51; 180,89] $p^1 < 0,001$	204,24 [187,52; 239,63] $p^1 = 0,059$ $p^2 < 0,001$
АЧТВ, сек.	37,23 [35,91; 39,15]	41,37 [38,24; 44,75] $p^1 = 0,012$	33,78 [31,45; 35,06] $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
ПВ, сек	14,60 [13,01; 15,54]	15,93 [15,35; 16,42] $p^1 = 0,024$	11,52 [10,41; 12,33] $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
ТВ, сек	15,56 [14,01; 17,23]	17,94 [15,35; 20,03] $p^1 = 0,037$	13,67 [11,13; 14,46] $p^1 = 0,016$ $p^2 < 0,001$
МНО	0,95 [0,80; 1,20]	1,13 [0,96; 1,13] $p^1 = 0,056$	0,46 [0,21; 0,73] $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Фибриноген, г/л	2,63 [2,45; 3,61]	4,54 [3,27; 5,44] $p^1 = 0,018$	5,09 [3,21; 7,07] $p^1 < 0,001$ $p^2 = 0,028$
Протромбиновый тест по Квику, %	110,64 [78,31; 142,09]	80,35 [72,24; 94,38] $p^1 = 0,029$	135,61 [120,44; 151,26] $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$

Примечание: p^1 – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группой;
 p^2 – достоверность различия между показателями 1 и 2 группами

Была проанализирована частота встречаемости факторов риска в клинических группах. В 1 клинической группе был выявлен лишь один фактор риска, тромбиновое время менее 15 секунд было выявлено у 11 (15,9%) больных. Однако у пациентов 2 клинической группы АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО и протромбиновый тест по Квику были обнаружены у всех пациентов ($p < 0,001$), а наличие тромбоцитов более 229×10^{12} было зарегистрировано лишь у 5 (50,0%) пациентов, данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости изучаемых факторов риска у обследованных больных

Изучаемый фактор риска	Группа 1.1 (n=69)	Группа 1.2 (n=21)
Тромбоциты $\geq 229 \times 10^{12}$	0 (0%)	5 (23,8%) $p = 0,012$
АЧТВ ≤ 37 сек	0 (0%)	21 (100%) $p < 0,001$
ПВ ≤ 14 сек	0 (0%)	21 (100%) $p < 0,001$
ТВ ≤ 15 сек	11 (15,9%)	21 (100%) $p < 0,005$
МНО $\leq 0,95$	0 (0%)	21 (100%) $p < 0,001$
Протромбиновый тест по Квику $\geq 110\%$	0 (0%)	21 (100%) $p < 0,001$

Далее была оценена значимость показателей на риск развития гнойно-некротических осложнений культы бедра в послеоперационном периоде. Увеличение количества тромбоцитов более 229×10^{12} оказывало влияние на развитие осложнений и обладало средней связью (0,301 коэффициент корреляции Спирмена). Статистически значимая относительно сильная связь была зарегистрирована между показателем АЧТВ ≤ 37 сек и риском развития гнойно-некротических осложнений культы бедра. Сильная связь была зарегистрирована со следующими показателями: ПВ ≤ 14 сек, МНО $\leq 0,95$ и протромбиновый тест по Квику $\geq 110\%$. Связь средней силы обнаружена между ТВ ≤ 15 сек и риском развития гнойно-некротических осложнений культы бедра, данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Значимость показателей на риск развития гнойно-некротических осложнений культы бедра в послеоперационном периоде

	Показатель	значимость (p)	коэффициент корреляции Спирмена	связь
1	Тромбоциты $\geq 229 \times 10^{12}$	0,007	0,301	средняя
2	АЧТВ ≤ 37 сек	0,004	0,326	относительно сильная
3	ПВ ≤ 14 сек	0,001	0,620	сильная
4	ТВ ≤ 15 сек	0,009	0,355	средняя
5	МНО $\leq 0,95$	0,005	0,521	сильная
6	Протромбиновый тест по Квику $\geq 110\%$	0,003	0,297	сильная

Примечание: * – связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Заключение. Можно отметить, что изменения в системе гемостаза являются одним из звеньев патогенеза развития гнойно-некротических изменений у пациентов, перенесших высокую ампутацию нижней конечности. В проведенном исследовании выявлено, что при развитии данного осложнения уже в предоперационном периоде у пациентов диагностируется гиперко-

агуляционный синдром. Данное состояние можно объяснить развитием функциональной активности тромбоцитов, которая сопровождается гиперагрегацией и адгезией форменных элементов к стенке сосудов.

Факторами риска развития гнойно-некротических осложнений культи бедра со стороны системы гемостаза являются количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, МНО и протромбиновый тест по Квику. Однако, наибольшей связью обладают $PV \leq 14$ сек, $MNO \leq 0,95$ и протромбиновый тест по Квику $\geq 110\%$.

Литература / References

1. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания // Бюллетень Сибирской Медицины (БСМ). 2017. № 16(1). С. 108–118 / Dunaevskaya SS, Vinnik YuS. Razvitie endotelial'noy disfunktsii pri obliteriruyushchem ateroskleroze sosudov nizhnikh konechnostey i markery prognozirovaniya techeniya zabolevaniya [The development of endothelial dysfunction in obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities and markers for predicting the course of the disease]. Byulleten' Sibirskoy Meditsiny (BSM). 2017;16(1):108-18. Russian.
2. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. № 96(5). С. 85–88 / Inzhutova AI, Larionov AA, Salmina AB, Petrova MM. Molekulyarno kletochnye mekhanizmy endotelial'noy disfunktsii razlichnogo geneza (soobshchenie 1) [Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction of various origins (message 1)]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2010;96(5):85-8. Russian.
3. Максимов А.В., Гайсина Э.А., Нуретдинов Р.М. Периоперационный контроль эффективности эндоваскулярных реконструкций берцовых артерий при ишемической форме синдрома диабетической стопы // Практическая медицина. 2015. № 4-1(89). С. 93–96 / Maksimov AV, Gaysina EA, Nuretdinov RM. Perioperatsionnyy kontrol' effektivnosti endovaskulyarnykh rekonstruktsiy bertsovykh arteriy pri ishemicheskoy forme sindroma diabetichekoy stopy [Perioperative monitoring of the effectiveness of endovascular reconstructions of the tibial arteries in the ischemic form of the diabetic foot syndrome].

Prakticheskaya meditsina. 2015;4-1(89):93-6. Russian.

4. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists // Diabetes Care. 2008. №31(8). P. 1679–1685. DOI: 10.2337/dc08-9021 / Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care. 2008;31(8):1679-85. DOI: 10.2337/dc08-9021.

5. Budzyń M., Gryszczyńska B., Boruckiowski M. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension // Vascu Pharmacol. 2018. № 24. P. S1537–1891 / Budzyń M, Gryszczyńska B, Boruckiowski M. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension. Vascu Pharmacol. 2018;24:S1537-891.

6. Forte M.B., Becattini C., Agnelli G. Latest developments in antithrombotic therapy in patients with lower extremity arterial disease // Reviews in Vascular Medicine. 2014. Vol. 2, № 1. P. 37–42 / Forte MB, Becattini C, Agnelli G. Latest developments in antithrombotic therapy in patients with lower extremity arterial disease. Reviews in Vascular Medicine. 2014;2(1):37-42.

7. Cho Y.I., Cho D.J., Rosenson R.S. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease (Article) // Current Atherosclerosis Reports. 2014. Vol. 16, № 4. P. 404–410 / Cho YI, Cho DJ, Rosenson RS. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease (Article). Current Atherosclerosis Reports. 2014;16(4):404-10.

8. Muhtaroglu S., Barlak Ketil D., Ünlühizarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot // Turk J Med Sci. 2016. № 46(1). P. 126–132 / Muhtaroglu S, Barlak Ketil D, Ünlühizarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot. Turk J Med Sci. 2016;46(1):126-32.

9. Suades R., Padró T., Alonso R. Circulating CD45+/CD3+ lymphocyte-derived microparticles map lipid-rich atherosclerotic plaques in familial hypercholesterolaemia patients // Thromb Haemost. 2014. № 111(1). P. 111–121 / Suades R, Padró T, Alonso R. Circulating CD45+/CD3+ lymphocyte-derived microparticles map lipid-rich atherosclerotic plaques in familial hypercholesterolaemia patients. Thromb Haemost. 2014;111(1):111-21.

Библиографическая ссылка:

Дунаевская С.С., Хачатрян А.Т., Деулина В.В. Гемостазнологические нарушения при развитии гнойно-некротических осложнений культи бедра // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 42–45. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-42-45.

Bibliographic reference:

Dunaevskaya SS, Hachatryan AT, Deulina VV. Gemostaziologicheskie narusheniya pri razvitii gnoyno-nekroticheskikh oslozhneniy kul'ti bedra [Haemostasiological disorders in developing purulent-necrotic complications of hip stump]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:42-45. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-42-45. Russian.

УДК: 616.12-073.97-71

DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-46-52

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПОМОЩИ РЕГИСТРАТОРА ОДНОКАНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫН.О. КУЗНЕЦОВА^{*,**}, Ж.Н. САГИРОВА^{*}, А.Ю. ГУБИНА^{*}, И.П. ЗАХАРОВ^{*}, Г.О. ВЕЛИЕВ^{*}, А.А. МЕЛЬНИЧУК^{*}, И. ДХИФ^{*}, А.А. ШМЕЛЕВА^{*}, Д.Г. ГОГНИЕВА^{*,**}, П.Ш. ЧОМАХИДЗЕ^{*,**}, Ф.Ю. КОПЫЛОВ^{*,**}^{*}Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия^{**}Научно-исследовательский центр мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация. Оценка диастолической и систолической дисфункций левого желудочка, лежащих в основе хронической сердечной недостаточности, требует проведения сложных методов лабораторно-инструментальной диагностики. Поиск скринингового метода является актуальной и практически значимой задачей. **Цель исследования** – выявить параметры одноканальной электрокардиограммы, имеющие высокую корреляцию с наличием значимой диастолической и систолической дисфункции левого желудочка. **Материалы и методы исследования.** В окончательный анализ включено 153 пациента, средний возраст 58.9±16.5 лет. Каждому проведено эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической и систолической функций левого желудочка. Выполнен спектральный анализ одноканальной электрокардиограммы с поиском параметров, коррелирующих с диастолической и систолической функциями. **Результаты и их обсуждение.** Наличие значимой систолической дисфункции левого желудочка предсказывали параметры: $TA > 33.4$ мкВ с чувствительностью 83% при специфичности 74%; $RonsF > 30.5$ Гц – чувствительность 77%, специфичность 76%, $RoffsF > 28.5$ Гц с чувствительностью 74% при специфичности 63%. Наличие значимой диастолической дисфункции левого желудочка предсказывали параметры: $QTc > 414$ мс с чувствительностью 77% и специфичностью 69%, $QRS11energy > 649$ – 73% и 66%, $QRS12energy > 1017$ – 75% и 68%, $Toffs > 611$ мс – 66% и 62%, соответственно. **Заключение.** Выявлены параметры электрокардиограммы, которые имели высокую корреляцию с наличием значимой диастолической и систолической дисфункциями левого желудочка. Использование указанных параметров может применяться для дистанционной оценки функции миокарда.

Ключевые слова: диастолическая функция, систолическая дисфункция, портативный ЭКГ-монитор, электрокардиограмма, эхокардиография, сердечная недостаточность, телемедицина.

ASSESSMENT OF MYOCARDIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE USING A SINGLE-CHANNEL ELECTROCARDIOGRAM RECORDERN.O. KUZNETSOVA^{*,**}, ZH.N. SAGIROVA^{*}, A.YU. GUBINA^{*}, I.P. ZAKHAROV^{*}, G.O. VELIEV^{*}, A.A. MELNICHUK^{*}, I. DHIF^{*}, A.A. SHMELEVA^{*}, D.G. GOGNIEVA^{*,**}, P.SH. CHOMAKHIDZE^{*,**}, PH.YU. KOPYLOV^{*,**}^{*}I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Cardiology, Rossolimo street, 11-2, Moscow, 119991, Russia^{**}I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Center "Digital Biodesign and Personalized Healthcare", Bolshaya Pirogovskaya Str., 2, building 4, office 106, Moscow, 119991, Russia

Abstract. Evaluation of left ventricular diastolic and systolic dysfunction underlies chronic heart failure. The complex methods of laboratory and instrumental diagnostics are necessary for determine them. Search for a screening method to identify left ventricular failure is relevant and practically important task. **The research purpose** is to identify the parameters of a single-channel electrocardiogram, those have a good correlation with the presence of significant diastolic and systolic dysfunction of the left ventricle. **Materials and methods.** The final analysis included 153 patients; the mean age was 58.9±16.5 years. Every patient underwent transthoracic echocardiographic examination with an assessment of the diastolic and systolic functions of the left ventricle. Spectral analysis of a single-channel electrocardiogram was performed with the search for parameters correlating with diastolic and systolic functions. **Results and its discussion.** Significant left ventricular systolic dysfunction was predicted by the following parameters: $TA > 33.4$ μ V with a sensitivity of 83% with a specificity of 74%; $RonsF > 30.5$ Hz – sensitivity 77%, specificity 76%, $RoffsF > 28.5$ Hz with sensitivity 74% with specificity 63%. Significant left ventricular diastolic dysfunction was predicted by the following parameters: $QTc > 414$ ms with a sensitivity of 77% and a specificity of 69%, $QRS11energy > 649$ – 73% and 66%, $QRS12energy > 1017$ – 75% and 68%, $Toffs > 611$ ms – 66% and 62%. **Conclusion.** Some parameters of the electrocardiogram have a high correlation with the presence of significant diastolic and systolic dysfunctions of the left ventricle. The employ of these parameters can be used for remote assessment of myocardial function.

Keywords: diastolic function, systolic function, portable ECG monitor, electrocardiogram, echocardiography, heart failure, telemedicine.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Около половины пациентов

с СН имеют сниженную фракцию выброса [20]. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) составляет 47% от всех случаев сердечной недостаточности (СН). По данным регистра ESC

ХСНсФВ в амбулаторных условиях имеют 16% пациентов [11]. Распространенность у лиц старше 60 лет – 4,9%. Предполагается, что количество пациентов с ХСН будет увеличиваться. Это связано с повышением продолжительности жизни населения [17,18], а также большей обращаемостью населения в медицинские учреждения.

Снижение фракции выброса (ФВ) приводит к развитию СН со сниженной фракцией выброса. В основе же СНсФВ чаще всего лежит диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ), что проявляется нарушением расслабления миокарда. Это состояние может развиваться без каких-либо клинических проявлений, что грозит поздним обнаружением, и, соответственно, задержкой лечения. Своевременная диагностика и правильное ведение больных улучшает прогноз. Актуальным является необходимость проведения скрининговых исследований с целью раннего выявления субклинической ДД и систолической дисфункции (СД) ЛЖ [8,10,12,14].

Оценка ДД и СД ЛЖ проводится при проведении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). Ограничением ультразвукового исследования является невозможность его использования в качестве скринингового метода. Для этой цели должен быть использован простой, удобный, независимый от медицинского персонала, метод. Самым доступным является электрокардиограмма (ЭКГ). Внедрение телемедицинских технологий позволяет проводить регистрацию ЭКГ в любом месте и в любое время. Комплексный анализ ЭКГ поможет выявлять значимые изменения, невидимые при обычном рассмотрении врачом.

При анализе литературных данных нам удалось найти немногочисленные публикации, в которых была продемонстрирована возможность использования данных 12-канальной электрокардиограммы для выявления ДД и СД ЛЖ. Опубликованы работы, в которых проводился поиск корреляции между ДД ЛЖ и ЭКГ по следующим параметрам: зубец Р, фрагментированный комплекс QRS, сегмент ST-T, зубец T [4,6,9,21]. Кроме этого была создана модель машинного обучения для определения ДД ЛЖ на основе вейвлет-преобразования 12-канальной ЭКГ [16]. В исследованиях по выявлению связи между систолической функцией ЛЖ и ЭКГ оценивались следующие временные интервалы: время выброса левого желудочка (LVET), период до выброса (PEP), отношение PEP/LVET, электромеханическая задержка (EMD), интервал QT [3,23].

Использование ЭКГ в качестве скринингового метода оценки СФ и ДФ ЛЖ позволит улучшить контроль за состоянием пациентов и их сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца и др.

Современные портативные мобильные устройства для регистрации ЭКГ просты в использовании,

не требуют специально обученного медицинского персонала, а также дорогостоящего оборудования. Это позволит проводить широкомасштабный скрининг, что также поможет улучшить маршрутизацию пациентов при их обращении в больницу.

Целью нашей работы было выявление параметров электрокардиограммы, имеющих высокую корреляцию с наличием ДД ЛЖ и СД ЛЖ. Регистрация ЭКГ проводилась с помощью одноканального портативного ЭКГ монитора.

Материалы и методы исследования. В проспективное, обсервационное, нерандомизированное исследование последовательно было включено 173 пациента, которые обратились в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского Университета в период с сентября 2019 г. по ноябрь 2020 г. Все участники старше 18 лет. Протокол нашего исследования соответствовал Хельсинской декларации. Утвержден на заседании локальной этической комиссии Сеченовского Университета №10-19 от 17.07.2019 г. Письменное информированное согласие было получено от каждого участника.

Всем участникам исследования в один день проводились: эхокардиографическое исследование, регистрация ЭКГ с помощью одноканального электрокардиографа CardioQVARK. В рамках визита проводился сбор анамнеза и оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Не включались в исследование пациенты, имевшие нарушения ритма и проводимости сердца, затруднявшие анализ ЭКГ, лица с установленным кардиостимулятором. Больные, имеющие острые инфекционные заболевания сердца; тяжелые клапанные пороки сердца; а также лица с выраженной дисфункцией щитовидной железы также не были включены в исследование. 20 пациентов были исключены из исследования ввиду невозможности полноценно оценить диастолическую и систолическую функции при проведении Эхо-КГ или неудовлетворительное качество ЭКГ (эссенциальный тремор или болезнь Паркинсона). В конечный анализ включено 153 пациента.

Регистрация ЭКГ проводилась с помощью одноканального электрокардиографа CardioQVARK [16] в I стандартном отведении. Длительность записи составляла 3 минуты.

Прибор выполнен в виде чехла для мобильного телефона (рис. 1). Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2019 г. №РЗН 2019/8124.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на сканере GE-VIVID7. Оценка систолической и диастолической функций проводилась на основании действующих рекомендаций [19,21].

Алгоритмом CardioQVARK автоматически была проведена фильтрация и разметка зарегистрированной ЭКГ. Анализ ЭКГ проводился с помощью вейвлет-преобразования, отражающего зависимость времени

от шкалы частот. Каждый цвет соответствовал определенной мощности (рис. 2). Параметры были рассчитаны для каждого нормального комплекса, далее вычислялся их медианный вектор.



Рис. 1. Одноканальный электрокардиограф CardioQVARK

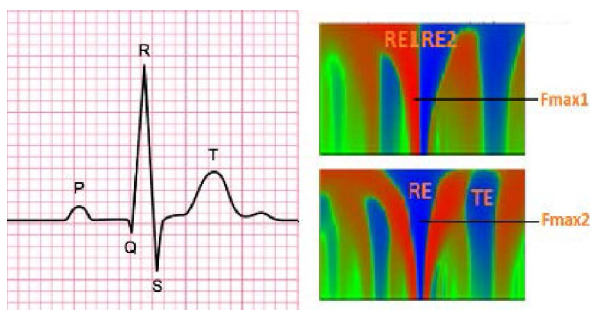


Рис. 2. Пример вейвлет-преобразования одного ЭКГ комплекса

Нами были изучены параметры ЭКГ, отражающие амплитудные и временные характеристики комплексов, энергии ЭКГ сигнала в целевых зонах комплексов и индексы асимметрии.

Характеристика изученных предикторов:

- амплитудные данные (J_A -амплитуда в точке J , T_A -амплитуда T -волны, R_{an} -амплитуда отрицательного зубца R -волны);
- длительность QT_c (рассчитывалась по формуле Базетта);
- индексы асимметрии – $SBeta$, $Beta$ (отношение максимума модуля значения производной на переднем фронте T -волны к максимуму модуля значения на заднем фронте T -волны);
- спектральные интегралы энергии R и T волн: $QRS1energy$ (передний фронт R), $QRS12energy$ (задний фронт R), $QRS2energy$ (R -волна целиком), $TE1$ (T -волна целиком) – (интеграл вычислялся как сумма энергий во всех точках соответствующей области);
- спектральный интеграл, задаваемый сеткой частот 2-4 Гц, 4-8 Гц ($QRSE1$, $QRSE2$);
- частота максимальной энергии переднего и заднего фронтов R волны ($RonsF$, $RoffsF$);
- вариабельность ритма ($SDNN$);
- временные маркеры ЭКГ: $PpeakN$, $Rpeak$, $Speak$, $Tpeak$, $Tons$, $Toffs$.

Временные параметры ЭКГ рассчитывались не от начала сердечного цикла, а от точки отсчета на изолинии, отдаленной от предыдущего R -зубца на $2/3$ длительности R - R интервала. Данный подход к расчету временных параметров позволял учитывать не только морфологию сердечного цикла, но и изменение частоты сердечных сокращений (рис. 3).

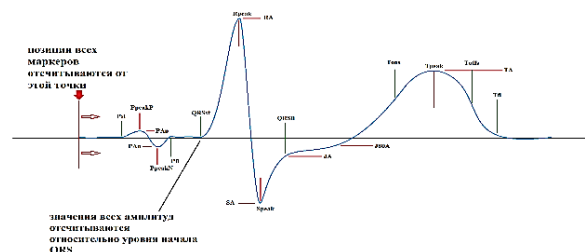


Рис. 3. Расчет временных параметров ЭКГ

К временным параметрам относились: максимальная крутизна зубцов ($Tons$, $Toffs$), а также маркеры начала или конца волны (Pfi , $QRSst$, $QRSfi$), смещение отрицательного или положительного максимального значения относительно начала усредненного комплекса ($PpeakN$, $Rpeak$, $Speak$, $Tpeak$).

Статистический анализ. Полученные данные представлены как медианы (первый и третий межквартильный размах) для непрерывных переменных и как частоты (%) для категориальных переменных. Оценка групповых различий проводилась с помощью U -критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных. Для категориальных переменных были использованы точные критерии хи-квадрат или Фишера. Был использован статистический пакет *SPSS*. Выполнен *ROC* анализ искомых предикторов. Во всех данных значение $p < 0,05$ являлось статистически значимым.

Результаты и их обсуждение. Всего в исследование включено 153 пациента с хронической сердечной недостаточностью. Из них: 66 пациентов с *ХСН с сохранной фракцией выброса* – более 50% (*ХСН-сФВ*), 47 пациентов с *промежуточной фракцией выброса* – от 40 до 49% (*ХСН-срФВ*), а также 46 пациентов со *сниженной фракцией выброса левого желудочка* – 39% и меньше (*ХСН-нФВ*). У всех пациентов были клинические признаки *ХСН*. Двое пациентов страдали *ХСН 4 функционального класса* (ф.класс.) по *NYHA*, 41.2% – 3 ф.класс., 48.4% – 2 ф.класс и 15 пациентов с 1 ф.классом *ХСН*. Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Выявление систолической дисфункции миокарда при спектральном анализе одноканальной ЭКГ. При анализе временных и спектральных параметров ЭКГ удалось установить достоверную связь со снижением уровня *ФВ* ниже 40%. При сравнении пациентов с промежуточной *ФВ* (40-50%) достоверных корреляций не получено. У пациентов с *ФВ* ниже 40% в сравнении с пациентами с сохранной систоличе-

ской функцией ЛЖ, статистически достоверно отличались следующие параметры: QTc ($p=0.034$), JA ($p=0.010$), TA ($p=0.001$), $T-energy$ ($p=0.001$), $QRSE1$ ($p=0.001$), $QRSE2$ ($p=0.018$), $RonsF$ ($p=0.0001$) и $RoffsF$ ($p=0.0002$). При ROC анализе оказалось, что повышение показателя TA выше 33,4 мВ определяло наличие систолической дисфункции ЛЖ с чувствительностью 83% при специфичности 74%; повышение $RonsF$ выше 30,5 Гц – чувствительность 77%, специфичность 76%, а повышение показателя $RoffsF$ выше 28,5 Гц соответствовало снижению ФВ ниже 40% с чувствительностью 74% при специфичности 63% (рис. 4).

Таблица 1

Характеристика пациентов ($n=153$)

Характеристики	Значения
Средний возраст, лет	58.9±16.5
Мужчины	19.5%
ИМТ	28.7±8,2
Гипертоническая болезнь	100%
Уровень артериального давления превышает норму	12.4%
Указание на ИБС в анамнезе	72.5%
Перенесенный инфаркт миокарда	60.1%
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	34.6%
Фибрилляция предсердий в момент регистрации ЭКГ, n (%)	20.9%

Примечание: * – ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭКГ – электрокардиограмма

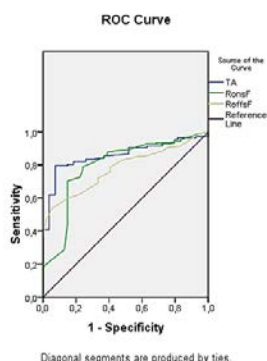


Рис. 4. ROC анализ параметров ЭКГ в определении систолической дисфункции ЛЖ

Учитывая полученные данные, нами намечена дальнейшая работа с одновременным анализом параметров ЭКГ и пульсовой волны, что позволяет применяемый регистратор.

Выявление диастолической дисфункции миокарда при спектральном анализе одноканальной ЭКГ. Достоверные признаки диастолической дисфункции миокарда (3 и более критерия из 4, согласно рекомендациям [21]) были выявлены при ЭХОКГ у 49 пациентов (32.0%). Был проведен межгрупповой анализ, а затем ROC анализ показателей, достоверно

различавшихся в группах (рис. 3–5), для поиска параметров ЭКГ, ассоциированных с наличием значимой ДД миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН.

При межгрупповом сравнении параметров ЭКГ у пациентов со значимой ДД и без неё достоверно различались следующие: QTc ($p=0.01$), JA ($p=0.01$), $QRS11energy$ ($p=0.01$), $QRS12energy$ ($p=0.01$), $RonsF$ ($p<0.001$), $RoffsF$ ($p<0.001$) и $Toffs$ ($p<0.001$).

Параметр QTc больше 414 мс предсказывал наличие значимой ДД с чувствительностью 77% и специфичностью 69% ($AUC=0.674$), $QRS11energy$ выше 649 – чувствительность 73% при специфичности 66% ($AUC=0.633$), $QRS12energy$ выше 1017 – чувствительность 75% при специфичности 68% ($AUC=0.674$), а также параметр $Toffs$ выше 611 мс – чувствительность 66% при специфичности 62% ($AUC=0.616$) – рис. 5.

На основании полученных данных разработан комплексный показатель, включивший в себя превышение рассчитанных порогов для QTc , $QRS12energy$ и $Toffs$. При этом возможно говорить о наличии у пациента значимой ДД ЛЖ с чувствительностью 82% при специфичности 74%.

На следующем этапе работы была проведена предварительная апробация программы на пациентах с ХСН. Дополнительно было набрано 30 пациентов с ХСН 2–3 функционального класса, у которых провели записи одноканальной ЭКГ. Алгоритм определил наличие диастолической дисфункции 2–3 степени у 12 пациентов, при этом по данным ЭХОКГ у двух из них достоверных признаков ДД выявлено не было, тогда как ложноотрицательный результат был

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
TA	,859	,022	,000	,816	,903
RonsF	,796	,035	,000	,727	,865
RoffsF	,780	,027	,000	,727	,833

The test result variable(s): TA, RonsF, RoffsF has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

один. Специфичность алгоритма была равна 89,5%, чувствительность – 91%, прогностическая значимость положительного результата – 83,3%, отрицательного результата – 94,4%.

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции в западных странах – 1–2% (около 23 миллионов человек), в РФ – 7–10%. Примерно у 50% пациентов фракция выброса ниже 40% [1,20]. В тоже время диастолическая дисфункция ЛЖ является основной причиной ХСН с сохранной фракцией выброса ($\geq 50\%$) [4].

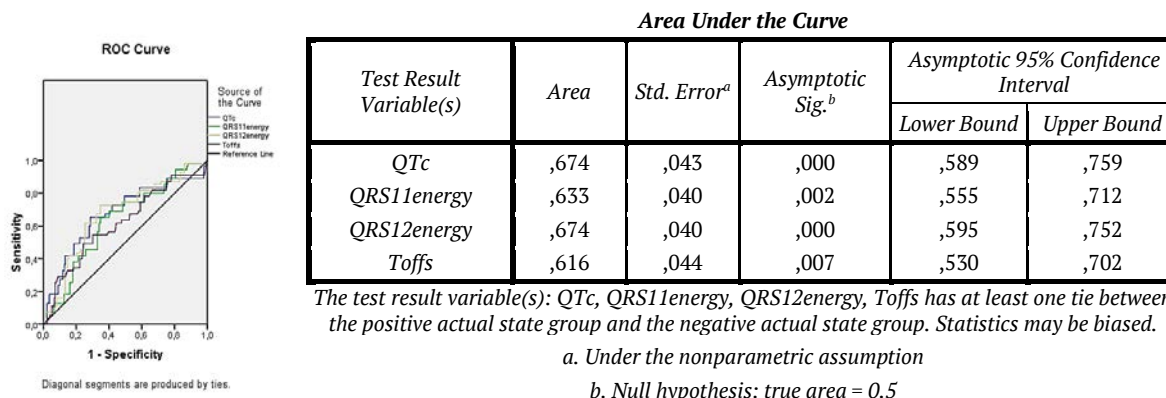


Рис. 5. ROC анализ ЭКГ критериев диастолической дисфункции

ЭхоКГ исследование, являющееся золотым стандартом определения СД и ДД ЛЖ, не может быть использовано в качестве скринингового метода. Самым простым, и в тоже время информативным, методом оценки функциональной активности сердца является ЭКГ. Существование портативных ЭКГ мониторов обеспечивает широкую доступность исследования. Оценка функции миокарда при помощи регистрации электрокардиограммы является перспективным направлением, использование которого позволит проводить скрининговую диагностику.

Исследований с использованием машинного обучения для выявления ДД и СД ЛЖ в современной литературе немного. Во всех опубликованных работах проводился анализ 12-канальной ЭКГ.

Опубликованы работы, в которых продемонстрирована возможность использования 12-канальной ЭКГ для выявления ДД ЛЖ [21-24]. Выявлена связь между временными параметрами зубца Р и стадиями ДД ЛЖ [7,23]. Удлинение интервала QR, инверсия зубца Т также могли являться предикторами наличия ДД ЛЖ [15,24]. В указанных исследованиях комплексный и спектральный анализы параметров ЭКГ не проводились.

В литературе встречались исследования, где была показана возможность использования данных анализа 12-канальной ЭКГ для выявления СД ЛЖ. Установлено, что определенные временные параметры (QT, QTc, PEP, LVET) имели связь с нарушением СФ ЛЖ [3,13].

В 2018 г. опубликована работа по выявлению нарушения расслабления ЛЖ с использованием вейвлет-преобразования 12-канальной ЭКГ. Обработка сигнала проводилась с помощью методов машинного обучения. Предсказание снижения расслабления ЛЖ проводилось с чувствительностью 80% и специфичностью 84% [16] при использовании метода «Random Forest».

В настоящее время отсутствуют публикации по определению наличия ДД и СД ЛЖ с помощью алгоритмов машинного обучения по одноканальной ЭКГ. Мы провели исследование, продемонстрировавшее

достоверные различия определенных параметров ЭКГ у пациентов с диастолической и систолической дисфункциями.

При сравнении пациентов с ФВ ниже 40% и пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ статистически достоверно отличались следующие параметры: QTc, JA, TA, T-energy, QRSE1, QRSE2, RonsF и RoffsF.

Наличие систолической дисфункции было предсказано с высокой чувствительностью и специфичностью. Повышение показателя TA>33,4 мкВ определяло наличие систолической дисфункции ЛЖ с чувствительностью 83% при специфичности 74%; повышение RonsF>30,5 Гц – чувствительность 77%, специфичность 76%, а повышение показателя RoffsF выше 28,5 Гц соответствовало снижению ФВ ниже 40% с чувствительностью 74% при специфичности 63%, соответственно.

При сравнении параметров ЭКГ у пациентов со значимой ДД и без неё достоверно различались следующие: QTc, JA, QRS11energy, QRS12 energy, RonsF, RoffsF и Toffs.

Наличие значимой ДД ЛЖ предсказывали параметры: при QTc больше 414 мс чувствительностью составила 77% и специфичность 69%; QRS11energy выше 649 – чувствительность 73% при специфичности 66%; QRS12energy выше 1017 – чувствительность 75% при специфичности 68%; а также параметр Toffs выше 611 мс – чувствительность 66% при специфичности 62%.

При одновременном использовании трех параметров: QTc, QRS12energy и Toffs – наличие у пациента значимой ДД ЛЖ было предсказано с чувствительностью 82% и специфичностью 74%.

Результаты нашего исследования показывают, что существуют признаки ЭКГ с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью предсказывающие наличие значимой ДД и СД ЛЖ. Полученные данные могут быть использованы при проведении скрининговых обследований, а также для дистанционного мониторинга пациентов с ХСН.

Ограничение исследования. В исследование не были включены пациенты с тяжелым нарушением внутрисердечной проводимости.

Выявленные параметры указывали на наличие значимой СД и значимой ДД ЛЖ. Предсказание ДД ЛЖ 1 степени по вышеуказанным параметрам не изучалось. Также предсказывалась ФВ только ниже 40%.

Выводы. При комплексном анализе частотных и амплитудных параметров ЭКГ выявлены показатели, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью определять наличие ДД и СД ЛЖ. Для выявления нарушений достаточно провести анализ ЭКГ, зарегистрированной в первом стандартном отведении. Полученные данные можно использовать при скрининговой диагностике в медицинских и в немедицинских учреждениях.

Конфликт интересов – отсутствует.

Работа финансировалась Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» №075-15-2020-926.

Литература / References

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» МЗ РФ 2016 / Ageev FT, Arutyunov GP. Klinicheskie rekomendatsii «Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'» MZ RF 2016. Russian.
2. Вишнякова Н.А., Янин В.А., Копылов Ф.Ю. Опыт применения метода одноканальной электрокардиографии с возможностью дистанционной передачи в амбулаторных учреждениях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-7.pdf> (дата обращения: 31.01.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16554 / Vishnyakova NA, Yanin VA, Kopylov FY. Opyt primeneniya metoda odnokanal'noj jelektrokardiografii s vozmozhnost'yu distantsionnoy peredachi v ambulatornykh uchrezhdeniyah [Experience of the use of the single-channel electrocardiography with the possibility of remote transmission in outpatient facilities]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Jan 31];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16554.
3. Малов Ю.С., Борисов И.М., Галова Е.П., Яровенко И.И. Диагностические возможности электрокардиографии систолической сердечной недостаточности // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. 2018. № 3 (63). С. 86–89 / Malov YuS, Borisov IM, Galova EP, Yarovenko II. Diagnosticheskie vozmozhnosti elektrokardiografii sistolicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi akademii. 2018;3(63):86-9. Russian.
4. Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Креативная кардиология. 2017. Т. 11, №2. P. 145–158 / Mrikaev DV. Diastolicheskaya disfunktsiya levogo zheludochka u bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'yu. Kreativnaya kardiologiya. 2017;11(2):145-58. Russian.
5. Andrew Sauer, Jane E. Wilcox, Adin-Cristian Andrei, Rod Passman, Jeffrey J. Goldberger, Sanjiv J. Shah. Diastolic Electromechanical Coupling: Association of the ECG T-Peak to T-End Interval With Echocardiographic Markers of Diastolic Dysfunction // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012. Vol. 5. P. 537–543. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.969717 / Andrew Sauer, Jane E Wilcox, Adin-Cristian Andrei, Rod Passman, Jeffrey J. Goldberger, Sanjiv J. Shah, Diastolic Electromechanical Coupling: Association of the ECG T-Peak to T-End Interval With Echocardiographic Markers of Diastolic Dysfunction. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012;5:537-43. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.969717.
6. Çanga A., Kocaman S., Durakoğulil M. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions // Herz. 2013. Vol. 38. P. 665–670 DOI: 10.1007/s00059-012-3739-1 / Çanga A, Kocaman S, Durakoğulil M. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions. Herz. 2013;38:665-70. DOI: 10.1007/s00059-012-3739-1.
7. Gunduz H., Binak E., Arinc H., Akdemir R., Ozhan H., Tamer A., Uyan C. The relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction // Tex Heart Inst J. 2005. Vol. 32, N2. P. 163–167 / Gunduz H, Binak E, Arinc H, Akdemir R, Ozhan H, Tamer A, Uyan C. The relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction. Tex Heart Inst J. 2005;32(2):163-7.
8. Ibrahim I.M., Hafez H., Al-Shair M.H.A., El Zayat A. Echocardiographic parameters differentiating heart failure with preserved ejection fraction from asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction // Echocardiography. 2020. 1-6. DOI: 10.1111/echo.14579 / Ibrahim IM, Hafez H, Al-Shair MHA, El Zayat A. Echocardiographic parameters differentiating heart failure with preserved ejection fraction from asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction. Echocardiography. 2020.1-6. DOI: 10.1111/echo.14579.
9. Jeong Gyu Kang, Yoosoo Chang, Ki-Chul Sung, Jang-Young Kim, Hocheol Shin, Seungho Ryu. Association of isolated minor nonspecific ST-T abnormalities with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. P. 8791. DOI: 10.1038/s41598-018-27028-61-7 / Jeong Gyu Kang, Yoosoo Chang, Ki-Chul Sung, Jang-Young Kim, Hocheol Shin, Seungho Ryu. Association of isolated minor nonspecific ST-T abnormalities with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. Scientific Reports. 2018;8:8791. DOI: 10.1038/s41598-018-27028-61-7.
10. Masaru Obokata, Yogesh N.V. Reddy, Barry A. Borlaug. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods // Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging. 2020. Vol. 13, N1. P. 245–257. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034 / Masaru Obokata, Yogesh N V Reddy, Barry A Borlaug. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging. 2020; 13(1):245-257. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
11. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. 2021. Vol. 00. P. 1–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368 / McDonagh TA, Metra M, Adamo M. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;00:1-128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
12. Naylor M., Cooper L.L., Enserro D.M. Left ventricular diastolic dysfunction in the community: impact of diagnostic criteria on the burden, correlates, and prognosis // Journal of the American Heart Association. 2018. Vol. 7. P. e008291. DOI: 10.1161/JAHA.117.008291 / Naylor M, Cooper LL, Enserro DM. Left ventricular diastolic dysfunction in the community: impact of diagnostic criteria on the burden, correlates, and prognosis. Journal of the American Heart Association. 2018;7:e008291. DOI: 10.1161/JAHA.117.008291.
13. Ofman P., Cook J.R., Navaravong L., Levine R.A., Peralta A., Gaziano J.M., Djousse L., Curillova Z., Hoffmeister P., Smoot K., Jiang L., Tighe D.A., Stoenescu M.L. T-wave inversion and diastolic dysfunction in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy // J Electrocardiol. 2012. Vol. 45, N6. P. 764–769. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.001 / Ofman P, Cook JR, Navaravong L, Levine RA, Peralta A, Gaziano JM, Djousse L, Curillova Z, Hoffmeister P, Smoot K, Jiang L, Tighe DA, Stoenescu ML. T-wave inversion and diastolic dysfunction in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. J Electrocardiol. 2012;45(6):764-9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.001.
14. Oh J.K., Miranda W.R., Bird J.G., Kane G.C., Nagueh S.F. The 2016 diastolic function guideline: is it already time to revisit or revise them? Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging. 2020. Vol. 13(1 Pt 2). P. 327–335. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.12.004 / Oh JK, Miranda WR, Bird JG, Kane GC, Nagueh SF. The 2016 diastolic function guideline: is it already time to revisit or revise them? Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging. 2020 Jan;13(1 Pt 2):327-35. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.12.004.
15. Onoue Y., Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y., Araki S., Sakamoto K., Yamamoto E., Tsujita K., Tanaka T., Yamamuro M., Kojima S.,

Kaikita K., Hokimoto S., Ogawa H. Fragmented QRS complex is a diagnostic tool in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Heart Vessels*. 2016. Vol. 31, N4. P. 563–367. DOI: 10.1007/s00380-015-0651-7 / Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Araki S, Sakamoto K, Yamamoto E, Tsujita K, Tanaka T, Yamamuro M, Kojima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Fragmented QRS complex is a diagnostic tool in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Heart Vessels*. 2016;31(4):563-7. DOI: 10.1007/s00380-015-0651-7.

16. Partho P. Sengupta, Hemant Kulkarni, Jagat Narula. Prediction of Abnormal Myocardial Relaxation From Signal Processed Surface ECG // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71, N. 15. P. 1650–1660. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.024 / Partho P. Sengupta, Hemant Kulkarni, Jagat Narula. Prediction of Abnormal Myocardial Relaxation From Signal Processed Surface ECG. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;71(15):1650-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.024.

17. Pieske B., Tschöpe C., deBoer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the heart failure association (HFA) of the European Society of cardiology (ESC) // *European Heart Journal*, 2019. Vol. 40, Issue 40. P. 3297–317 / Pieske B., Tschöpe C., deBoer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the heart failure association (HFA) of the European Society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-317, DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.

18. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, He'ctor Bueno, John G.F. Cleland, Andrew J.S. Coats, Volkmar Falk 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128 / Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, He'ctor Bueno, John GF Cleland, Andrew JS Coats, Volkmar Falk. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

19. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2016. Vol.17, Issue 4. P. 412. DOI: 10.1093/ehjci/jew041 / Roberto M Lang, Luigi P Badano. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(4):412. DOI: 10.1093/ehjci/jew041.

20. Sean P. Murphy; Nasrien E. Ibrahim; James L. Januzzi Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2020;324(5):488-504. doi:10.1001/jama.2020.10262

21. Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. Vol. 29. P. 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011 / Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29:277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

22. Taha Tamer, Khaled Sayed, Mohamad Saad, Mohammed Samir How accurate can electrocardiogram predict left ventricular diastolic dysfunction? // *The Egyptian heart journal (EHJ) : official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*. 2016. Vol. 68. P. 117–123 / Taha Tamer, Khaled Sayed, Mohamad Saad, Mohammed Samir How accurate can electrocardiogram predict left ventricular diastolic dysfunction?. *The Egyptian heart journal (EHJ): official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*. 2016;68:117-23.

23. Tavakolian K. Systolic Time Intervals and New Measurement Methods // *Cardiovasc Eng Technol*. 2016. Vol. 7, 2. P. 118–125. DOI: 10.1007/s13239-016-0262-1 / Tavakolian K. Systolic Time Intervals and New Measurement Methods. *Cardiovasc Eng Technol*. 2016;7(2):118-25. DOI: 10.1007/s13239-016-0262-1

24. Usama Boles, Ibrahim Almontaser, Angie Brown, Ross R.T. Murphy, Azra Mahmud and John Feely. Ventricular Activation Time as a Marker for Diastolic Dysfunction in Early Hypertension // *American journal of hypertension* 2010. Vol. 23, N7. P. 781–785 / Usama Boles, Ibrahim Almontaser, Angie Brown, Ross R.T. Murphy, Azra Mahmud and John Feely. Ventricular Activation Time as a Marker for Diastolic Dysfunction in Early Hypertension. *American journal of hypertension*. 2010;23(7):781-5. DOI: 10.1038/ajh.2010.58.

25. Wei-Chung Tsai, Kun-Tai Lee. Significant Correlation of P-Wave Parameters With Left Atrial Volume Index and Left Ventricular Diastolic Function // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013. Vol. 346, N1. P. 45–51. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318265d8f7 / Wei-Chung Tsai, Kun-Tai Lee. Significant Correlation of P-Wave Parameters With Left Atrial Volume Index and Left Ventricular Diastolic Function. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013;346(1):45-51. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318265d8f7.

Библиографическая ссылка:

Кузнецова Н.О., Сагирова Ж.Н., Губина А.Ю., Захаров И.П., Велиев Г.О., Мельничук А.А., Дхиф И., Шмелёва А.А., Гогниева Д.Г., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю. Оценка функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при помощи регистратора одноканальной электрокардиограммы // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 46–52. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-46-52.

Bibliographic reference:

Kuznetsova NO, Sagirova ZhN, Gubina AYU, Zakharov IP, Veliev GO, Melnichuk AA, Dhif I, Shmeleva AA, Gognieva DG, Chomakhidze PSh, Kopylov PhYu. Otsenka funktsii miokarda u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu pri pomoshchi registratora odnokanal'noy elektrokardiogrammy [Assessment of myocardial function in patients with chronic heart failure using a single-channel electrocardiogram recorder]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:46-52. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-46-52. Russian.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ И ПАРАДОКСАЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ИММУНОЛОГИИ

Н.И. БАКУЛЕВА*, З.А. ВОРОНЦОВА**, А.М. ЗЕМСКОВ**, О.Ю. ШИРЯЕВ**

*Казенное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», ул. 20-летия Октября, д. 73, г. Воронеж, 394071, Россия

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Студенческая ул., д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: hoffnungib@mail.ru

Аннотация. Клиническая иммунология исследует значимость иммунной системы в гомеостазе организма. Иммунная система отвечает за защиту организма, антиинфекционную активность, элиминацию раковых и мутантных клеток. Опосредованное влияние она оказывает и на индукцию родового акта. Множество ученых по всему миру изучают ее работу. С другой стороны, необходимо помнить, что современная иммунология переживает сложные времена, с трудом отвечая на поставленные медициной вопросы о направлении развития коллективного иммунитета. Характерные для современного человечества иммунологические состояния – дефицит иммунитета, или же его активация – требуют дальнейшего исправления. Однако, в своем развитии, вышеуказанные иммунологические состояния теперь завершаются развитием устойчивых к терапии иммунологических заболеваний, отличающийся атипичным течением инфекционного процесса. Кроме того, в популяции накапливаются клинические случаи, характеризующиеся повышенной восприимчивостью к множеству факторов окружающей среды, и отличающиеся формированием сопутствующих аллергических и аутоиммунных расстройств. Несмотря на степень развития науки, природа указанных состояний до сих пор не определена однозначно. Вследствие этого, некоторые члены научного сообщества трактуют причину этих расстройств как возникновение большого числа парадоксальных явлений, возникающих в работе иммунной системы.

Ключевые слова: иммунитет, группа крови, иммунная реакция, лабораторные показатели, иммунодиагностика

UNUSUAL PHENOMENON AND PARADOXES OF CLINICAL IMMUNOLOGY

N.I. BAKULEVA*, Z.A. VORONTSOVA**, A.M. ZEMSKOV**, O.Yu. SHIRYAEV**

*SHI of the Voronezh Region "Voronezh Regional Clinical Psychoneurological Dispensary", st. 20th anniversary of October, 73, Voronezh, 394071, Russia

**Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Studencheskaya st., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: hoffnungib@mail.ru

Abstract. Clinical immunology studies an importance of immune system in homeostasis. A human immune system is responsible for anti-infection protection, elimination of cancer and mutant cells etc. An immune system has also an impact on an act of labor. Many scientists all over the world study an immune system's functioning. However, it is obvious, that clinical immunology is in ideological and methodological crisis nowadays. However, an immunology can't solve all the existing immunological problems – a correction of herd immunity towards deficits and activation (allergy, autoaggressive disorders). Such problems, in turn, has led to atypical resistant infectious, oncologic, lymphoproliferative and other disorders, resistant to treatment. Also, many authors detect an increase of number of patients with hypersensitive reaction to many factors. All this raises a number of questions, what causes this reaction. Some authors attribute this to many special phenomenon and paradoxes of immune system.

Keywords: immunity, blood type, immune reaction, laboratory measures, immunoassay.

Актуальность. Роль иммунной системы в работе организма многогранна и обширна. Она регулирует множество функций: защиту организма, контроль за неконтролируемым делением клеток, приводящим к возникновению опухолевых процессов. Иммунная система обеспечивает постоянный морфологический состав человеческого организма, регулирует возникновение локального и системного воспалительного ответа на инфекционный или иной агент, играет роль в регенеративных и репаративных процессах тела. Кроме того, работа иммунной системы обеспечивает функционирование метаболизма, помогает устранять мутантные, раковые и стареющие клетки и инфекционные агенты. Помимо этого, иммунная система участвует не только в родовом процессе за счет блокировки иммунологической

толерантности при беременности, но и в так называемом «иммунологическом старении» путем индукции инволюции тимуса [6,7,11-14,16,18]. Но такая разнообразная работа иммунной системы обеспечивается не только хорошо известными механизмами. Некоторыми авторами утверждается существование нестандартных иммунологических феноменов и парадоксов, хотя эта теория лишь требует дальнейшего исследования. В текущей статье авторы предпринимают попытку познакомить читателя с большинством из этих исключительных явлений.

Парадоксы внутренней и внешней регуляции иммунного реагирования. Известно, что специфический иммунный ответ регулируется неспецифическими внутренними и внешними факторами [3,8,9]. Оказывается, IgA и IgM, накапливаясь в организме

одновременно с антигенами, стимулирует образование специфических антител. Обратная ситуация происходит с *IgG* – он, аккумулируясь в одно время с антигенами, наоборот, угнетает выработку антител. Следующий выявленный факт гласит, что продукт разрушения *IgG*, *F(ab)2* – фрагмент, усиливает иммуногенез, а другой его продукт, *Fc* – фрагмент, индуцирует миграцию лейкоцитов и активацию *T*-хелперов. Другое звено иммунного ответа, *интерлейкины* (ИЛ), также, заслуживают внимания. Они прямо воздействуют на функционирование иммунных клеток, активизируя пролиферацию, как ИЛ-1, увеличивая функциональную активность *T*- и *B*-лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов, как ИЛ-2 или усиливая активность стволовых клеток, как ИЛ-3. В целом, можно достоверно предположить, что все виды обмена в организме, в той или иной степени, подвержены иммунной регуляции. Так, система комплемента обеспечивает фагоцитоз и выработку антител. Тимусные и миелопептиды играют значительную роль в иммунном и клеточно – гуморальном ответе. Интерфероны являются неотъемлемой частью противовирусного и иммуномодулирующего эффектов. Заслуживающими внимания являются и данные о том, что эндокринные гормоны оказывают дозозависимое влияние на иммунную систему, тормозя и активируя ее. Упомянув про внутренние факторы иммунной регуляции, важным представляется описать и внешние. Они подразделяются на несколько категорий: экологические абиотические (температура, уровень радиации, химический состав окружающей среды, уровень влажности); экологические биотические (состав окружающей микро- и макрофлоры); антропогенные (физические в виде шума, вибрации, химические); социальные (урбанизация, миграционные процессы, пищевые вредоносные агенты). Указанные факторы непосредственно оказывают влияние на иммунную систему, приводя к развитию аллергических, аутоиммунных и иммунодефицитных состояний. Нельзя забывать и о совершенно особенном влиянии лечебных манипуляций на иммунитет. Так, практически все известные антибиотики, цитостатические средства, антигистаминные и противовоспалительные препараты, анальгетики – угнетают иммунную систему. Наоборот, антиоксиданты, витамины, ферментные препараты, плазмозаместительные растворы, инсулин, иммунопрофилактические средства (вакцины, сыворотки и анатоксины) вызывают активацию иммунной системы.

Иммунологический парадокс воздействия генетических факторов крови на иммунные показатели крови. Взаимодействие групп крови, факторов неспецифической резистентности и гормонального статуса. По данным ряда авторов, фенотип *O(I)* обусловлен угнетением активности лизоцима, системы комплемента, β -лизинов и важнейших гормо-

нов альдостерона, кортизола, АКТГ, СТГ и тестостерона. Фенотип *AB(IV)* отличается повышенной выработкой альдостерона, АКТГ, тестостерона, увеличенной активацией системы комплемента, лизоцима и β -лизинов, и повышенными уровнями *IgM*, *IgG*, *IgA*. Кроме того, указанный фенотип характеризуется пониженным уровнем холестерина и кортизола. При второй же и третьей группах крови различия значений эндокринных и иммунологических показателей были взаимообразны, отмечался лишь повышенный уровень альдостерона у представителей этих групп [2,5,8,9,20,21]. Кроме того, научное сообщество в своих исследованиях пришло к выводу, что частота заболевания гнойными инфекциями мягких тканей распределяется следующим образом – *O(I)*, *B(III)*, *A(II)* (чаще всего страдают лица с первой группой крови) [2,5,8,9]. Дальнейшие же исследования показали, что глаукомой чаще всего страдали пациенты со второй группой крови, чуть реже встречалась третья группа крови, а фенотип *O(I)* реже всего подвергался воздействию этого заболевания. Изучение частоты встречаемости ишемического инсульта показало, что чаще всего это заболевание встречается при фенотипах *A(II)*, а реже всего – при фенотипе *B(III)* [2,5,8,9]. Эта же плеяда авторов в своих дальнейших исследованиях оценивала эффективность иммунокоррекции с помощью нуклеината натрия при вышеуказанных патологических состояниях. Так, выяснилось, что наиболее выраженная иммунокоррекция была достигнута у пациентов с гнойными инфекциями мягких тканей с фенотипом *O(I)*, чуть менее выраженная у лиц, страдающих той же патологией, но со второй и третьей группами крови [2,5,8,9,17].

Феномен метаболического иммунитета. Парадокс, о котором пойдет речь далее, обусловлен взаимодействием иммуотропного эффекта с различными метаболическими факторами – нуклеиновыми кислотами, цитохромом *P* – 450, нарушениями обмена веществ, антиоксидантной активностью и свободно – радикальным окислением. Исследование, в котором проводилась оценка показателей *антиоксидантной системы* (АОС) и *свободно-радикального окисления* (СРО), показало, что практически при любых патологических процессах отмечается выраженное искажение показателей свободно-радикального окисления липидов и белков и антиоксидантной активности [13]. В свою очередь, таки образом, запускается каскад иммунологического дисбаланса. В исследовании оценивались вышеуказанные показатели пациентов с острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической, с острым гестационным пиелонефритом и пациенты с острым хориоамнионитом. Были выявлены основные маркеры метаболических нарушений. Так, оказалось, что у больных острым пиелонефритом повышалась активность малонового диальдегида и усиление антиокис-

лительной активности крови: ($BE^{+2}MDA^{+2}OAA^{-2}$). Пациенты же с острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической, демонстрировали увеличение уровня оснований Шиффа и недостаточность активности супероксидмутаза (ферментативный механизм антиоксидантной системы): ($OSh^{+2}COO^{-2}MDA^{+3}$). При остром хориоамниотите же отмечалось накопление оснований Шиффа вкупе с дисбалансом показателей витамина Е и общей антиоксидантной активности: ($BE^{+1}OAA^{-1}OSh^{+2}$). При этом, у пациентов с пиелонефритом показатели АОС и СРО коррелировали с формулами показателей иммунной системы: увеличение количества аутоагрессивных ЦИК было прямо связано с уровнем оснований Шиффа, и отрицательно с уровнем церулоплазмينا; уровни натуральных цитотоксических киллеров и ИЛ-6 отрицательно коррелировали с общей антиоксидантной активностью и уровнем общих тиолов. При острой печеночной недостаточности высокий уровень В-лимфоцитов прямо коррелировал с содержанием малонового диальдегида (показатель СРО). У пациентов же с острым хориоамнионитом отмечалась прямая связь низкого уровня Т-клеток с уровнем оснований Шиффа; повышенного уровня IgM с церулоплазмином. Результаты этого исследования показывают, что показатели иммунного статуса больных гнойно-воспалительными заболеваниями связаны с метаболическими нарушениями, что косвенно свидетельствует о возможном едином механизме метаболического стресса.

Парадокс разнотипного иммунного ответа при патологических состояниях. Ряд авторов в своих работах выдвигают предположение о том, что при одном и том же заболевании типы иммунного реагирования могут быть разными [1,8]. Так, исследовав почти 300 больных с диагнозом «Бронхиальная астма средней тяжести в стадии обострения», ученым удалось разделить всех пациентов на 10 отдельных репрезентативных групп-выборок. Критериями включения в ту или иную группу были клинические формы бронхиальной астмы (смешанная, экзогенная, эндогенная), сильно выраженные изменения лабораторных показателей (увеличение/снижение СОЭ, моноцитоз и моноцитопения, лейкоцитоз, снижение уровня Т-хелперов и Т-клеток). По результатам работы выяснилось, что наиболее выраженные иммунологические изменения регистрировались у группы больных экзогенной бронхиальной астмой. Меньше всего иммунологические изменения были выражены у пациентов, страдающих эндогенным типом бронхиальной астмы. Кроме того, дальнейшие исследования полученных результатов показали, что у пациентов со смешанной бронхиальной астмой отмечалось увеличение количества лейкоцитов на фоне дефицита Т-хелперов и Т-клеток, а также накопление иммуноактивных молекул средней массы (МСМ). У пациентов с экзогенной бронхиальной

астмой отмечался рост количества лейкоцита вкупе с увеличением СОЭ, уменьшением ЦИК и увеличением количества Т-клеток и Т-хелперов. У пациентов же с эндогенным типом бронхиальной астмы отмечались повышенный уровень палочкоядерных клеток, лейкоцитоз и дефицит Т-лимфоцитов [1,8]. Полученные данные могут быть интерпретированы как свидетельство того, что иммунологические нарушения могут зависеть от клинической формы бронхиальной астмы, а, также, что иммунная реакция является вариабельной в зависимости от патологического состояния. Похожие исследования, акцентированные на исследовании пациентов с рассеянным склерозом, церебро-васкулярными патологиями и некоторыми вирусными заболеваниями, показали схожие результаты [1,4,9,13,15].

Феномен «локализации». Описываемый феномен утверждает, что характер иммунологической патологии зависит от локализации основного заболевания. Если учитывать этот парадокс, окажется, что главный принцип клинической иммунологии – одинаковость реактивности иммунной системы при определенных патологических состояниях – не всегда реализуется на практике [10,15]. Так, исследования, проведенные учеными, доказывают, что иммунные реакции в отношении заболеваний ЖКТ и органов дыхания зависят от локализации патологического процесса. В одной группе были объединены пациенты, страдающие язвой желудка, 12-перстной кишки, язвой анастомоза, сочетанной язвой желудка и кишечника, в другой – лица с острой пневмонией, деструкцией легких, бронхитом [10,15].

Феномен влияния патогенеза заболеваний на иммунопатологию и ее коррекцию. Следующий парадокс объясняется рядом исследований, подтвердивших его существование [5,12]. Авторы исследовали около 100 пациентов с глубокой пиодермией, хроническим пиелонефритом и сальпингоофоритом, и определяли иммунологические, гематологические и метаболические параметры до и после терапии стандартным методом и с добавлением препарата Галавит [5,8,9,12]. По результатам исследования выяснилось, что при всех трех заболеваниях отмечались общие и характерные для всех заболеваний повышения уровня гематологических маркеров воспаления с лимфопенией. Но были и различия. Так, при глубокой пиодермии регистрировался дисбаланс цитокинов на фоне увеличения количества клеток с маркером апоптоза, при хроническом пиелонефрите отмечалась активация В-звена иммунитета и увеличение Т-цитотоксических лимфоцитов, а при хроническом сальпингоофорите выявлялись увеличение выработки ФНО и IgG на фоне дефицита Т-клеток. Отмечалось и снижение антиокислительной активности, особенно, при хроническом пиелонефрите. Затем, в соответствии с дизайном исследования, были изучены те же параметры крови у группы, получавшей в

дополнение к стандартной терапии указанных заболеваний, и препарат Галавит, являющийся иммуномодулятором. Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее эффективен, судя по клинико-лабораторным параметрам, Галавит был у пациентов с глубокой пиодермией, затем при хроническом пиелонефрите и хроническом сальпингоофорите. Различались и мишени эффективности указанного препарата. Так, при пиодермии после лечения Галавитом больше всего подверглись изменениям провоспалительные цитокины, *CD95* – лимфоциты и уровень *IgM*; при хроническом пиелонефрите указанный препарат действовал, в основном, на интерлейкины, фагоцитарный показатель и *T*-клетки; при сальпингоофорите же – менялись уровни натуральных киллеров, ЦИК и *IgM*.

Феномен «паутины» иммунного реагирования. Имеющиеся у исследователей данные говорят о том, что реагирование иммунной системы на любой раздражитель всегда многокомпонентно. Этот постулат подтверждается данными исследований, которые говорят, что развитие любой острой патологии уменьшает количество сильных корреляционных связей между иммунологическими параметрами крови пациентов, а адекватная терапия и дальнейшая ремиссия – наоборот, увеличивают. Эти же авторы утверждают, что у здоровых людей число сильных корреляционных связей в иммунной системе больше 50, тогда как у пациентов с гипертоническим кризом оно значительно снижается, и составляет около 35 [5,14]. Эти данные литературы косвенным образом подтверждают принцип «паутинности» реагирования иммунной системы, обуславливая комплексность ее работы, когда воздействие на 1 иммунологический параметр вызывает изменение всей системы в целом.

Феномен маятника описывает баланс стимуляции и угнетения иммунных реакций при инфекционных заболеваниях. Данные литературы доказывают, что при гнойно – воспалительных заболеваниях и неспецифических воспалительных заболеваниях легких иммунологические показатели достоверно были изменены от нормы с преобладанием стимулирующего звена иммунитета на супрессорным. Дальнейшее изучение данной темы показало, что добавление иммунокорректоров в схему стандартной терапии подобных больных обусловило нормализацию гематологических, фагоцитарных, цитокиновых, но не клеточных и гуморальных показателей [1,5].

Феномен сохранения профильности модуляции при стандартной патологии иммунного статуса. Указанный феномен изучался целым рядом авторов [5,15,19]. Научное сообщество изучало влияние нуклеината натрия, предположительно обладающего иммуномодулирующими свойствами, на снижение количества *T*-лимфоцитов у пациентов, страдающих

различными воспалительными заболеваниями: ревматоидным артритом, пневмонией, бронхиальной астмой, ХОБЛ, ЯБЖ и 12-перстной кишки, глаукомой, гнойными инфекциями мягких тканей, циррозами печени, а также инфекционными заболеваниями (сифилис, дизентерия). По результатам их объемных исследований выяснилось, что во всех случаях (более 300) исследуемый препарат достоверно стимулировал выработку лимфоцитов- носителей маркера *CD3⁺*.

Феномен троичного кода. Отдельного описания заслуживает и совершенно особенный парадокс иммунной системы. Реализация иммунологических нарушений происходит разнообразными способами, путем активации или, наоборот, супрессии множества физиологических и патологических процессов. С целью выявить и, в дальнейшем, скорректировать их предлагается разделить всю иммунологическую реакцию на 3 стадии [8,9]. На первой стадии происходит запуск иммунных реакций, на второй – начало реализации стандартных неспецифических метаболических механизмов, на третьей – развитие клинических проявлений. При введении пациентам иммунокорректоров начинают запускаться три варианта последовательного реагирования: неспецифическая индукция естественной антиинфекционной устойчивости через несколько часов после введения, затем ускоренная количественно-качественная реакция лимфоидной системы, продолжающаяся до 4 недель. Заключает этот каскад отсроченная, продолжительная специфическая реакция, завершающая формирование иммунологической памяти. Авторы выдвигают предположение, что такая модель является более эффективной, чем естественно протекающая [8,9].

Феномен многовариантной регуляции антиинфекционного иммунитета низкомолекулярными нуклеиновыми кислотами. Существует теория, гласящая, что при инфекционных заболеваниях во внутренней среде организма увеличивается количество низкомолекулярных нуклеиновых кислот с высокой негенетической общеорганизменной активностью [5,8,9,15]. Предполагается, что это накопление, в конечном итоге, выполняет значительную роль в регуляции иммунного ответа. Низкомолекулярная РНК ускоряет миграцию иммунных клеток к месту иммунного ответа, увеличивает скорость созревания лимфоцитов, опосредованно влияет на усиление регенерации тканей и антиокислительной активности.

Заключение. Резюмируя все вышеизложенное, важным представляется отметить, что в работе иммунной системы действует принцип альтернативы для практически всех иммунных реакций. Иммунная система неразрывно связана с другими системами гомеостаза, и работает в связи с ними. Реакция иммунной системы разнообразна по своей сути, и зависит от множества факторов: патогенеза заболевания, сопутствующих патологий, иммунного, метаболического и гормонального статусов и т.д. В ее работе комбинируются различные феномены и парадоксы,

описанные выше, что делает иммунную систему высокоадаптивной единицей гомеостаза.

Литература / References

1. Азнабаева Л.М., Жеребятъева О.О., Михайлова Е.А. Иммуноферментная детекция уровня цитокинов для определения динамики течения воспалительного процесса // Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12(21), № 3. С. 195–198. DOI: 10.31857/S102872210002380-3 / Aznabaeva LM, Zherebyat'eva OO, Mikhaylova EA. Immunofermentnaya detektsiya urovnya tsitokinov dlya opredeleniya dinamiki techeniya vospalitel'nogo protsessa [Enzyme-linked immunosorbent detection of the level of cytokines to determine the dynamics of the inflammatory process]. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal. 2018;12(21)(3):195-8. DOI: 10.31857/S102872210002380-3. Russian.
2. Андросова Л.В., Симонов А.Н., Пономарева Н.В., Ключник Т.П. Кластерный анализ маркеров воспаления сыворотки крови условно здоровых людей // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 293–302. DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-2134 / Androsova LV, Simonov AN, Ponomareva NV, Klyushnik TP. Klasternyy analiz markerov vospaleniya syvorotki krovi uslovno zdorovykh lyudey [Cluster analysis of markers of inflammation in the blood serum of apparently healthy people]. Meditsinskaya immunologiya. 2021;23(2):293-302. DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-2134. Russian.
3. Асфандиярова Н.С., Евдокимова О.В., Коноплева В.И. Иммунопатология множественных хронических заболеваний // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № S1-2. С. 16–17 / Asfandiayarova NS, Evdokimova OV, Konopleva VI. Immunopatologiya mnozhestvennykh khronicheskikh zabolevaniy [Immunopathology of multiple chronic diseases]. Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal. 2018;15(S1-2):16-7. Russian.
4. Атретханы К.С.Н., Байсангуров А.С., Боголюбова А.В. Иммунология по Ярилину. 2-е издание, исправленное и дополненное. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЕОТАР-Медиа", 2021. 808 с. / Atrtkhany KSN, Baysangurov AS, Bogolyubova AV. Immunologiya po Yarilinu. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe [Immunology according to Yarilin. 2nd edition, revised and enlarged]. Moscow: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu Izdatel'skaya grupa "GEOTAR-Media"; 2021. Russian.
5. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. 3-е издание, исправленное. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022. 704 с. / Vorob'ev AA, Bykov AS, Boychenko MN. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. 3-e izdanie, ispravlennoe [Medical microbiology, virology and immunology: A textbook for medical students. 3rd edition, revised]. Moscow: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2022. Russian.
6. Ганковская Л.В., Артемьева О.В., Намазова-Баранова Л.С. Иммунологические аспекты старения и возраст-ассоциированная патология; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «Педиатр», 2021. 156 с. / Gankovskaya LV, Artem'eva OV, Namazova-Baranova LS. Immunologicheskie aspekty stareniya i vozrast-assotsirovannaya patologiya; Rossiyskiy natsional'nyy issledovatel'skiy meditsinskiy universitet imeni N. I. Pirogova Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; Nauchno-issledovatel'skiy institut pediatrii i okhrany zdorov'ya detey Tsentral'noy klinicheskoy bol'nitsy Rossiyskoy akademii nauk Ministerstva nauki i vysshego obrazovaniya Rossiyskoy Federatsii [Immunological aspects of aging and age-associated pathology; Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation]. Moscow: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu Izdatel'stvo «Pediatr»; 2021. Russian.
7. Госманова Р.Г., Колычев Н.М., Равилов Р.Х. Иммунология. 3-е издание, стереотипное. Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2018. 188 с. / Gosmanova RG, Kolychev NM, Ravilov RK. Immunologiya. 3-e izdanie, stereotipnoe [Immunology. 3rd edition stereotypical]. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo «Lan»; 2018. Russian.
8. Земсков А., Земскова В., Воронцова З. Интегральная концепция регуляции иммуногенеза. LAP LAMBERT Academic Publishing Deutland, 2016. 223 с. / Zemskov A, Zemskova V, Vorontsova Z. Integral'naya kontseptsiya regulatsii immunogeneza [Integral concept of regulation of immunogenesis]. LAP LAMBERT Academic Publishing Deutland; 2016. Russian.
9. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Земскова В.А. Неортодоксальная клиническая иммунология. М.: Триада-Х, 2013. 221 с. / Zemskov AM, Zemskov VM, Zolodov VI, Zemskova VA. Neortodoksal'naya klinicheskaya immunologiya [Unorthodox Clinical Immunology]. Moscow: Triada-Kh; 2013. Russian.
10. Испаева Ж.Б., Сарсенбаева А.Ж., Бекмагамбетова Р.Б. Иммуногенетика и полиморфизм генов при бронхиальной астме // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 1-1. С. 316–321 / Ispayeva ZhB, Sarsenbayeva AZh, Bekmagambetova RB. Immunogenetika i polimorfizm genov pri bronkhial'noy astme [Immunogenetics and gene polymorphism in bronchial asthma]. Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2020;1-1:316-21. Russian.
11. Ковалишена О.В., Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9, № 1. С. 115–116 / Kovalishena OV, Briko NI, Onishchenko GG, Pokrovskiy VI. Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnykh bolezney [Guide to the epidemiology of infectious diseases]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2019;9(1):115-6. Russian.
12. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с. / Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavtsev IV. Klinicheskaya immunologiya [Clinical Immunology]. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. Russian.
13. Лагутеева Н.Е., Теплякова Е.Д., Сависко А.А., Асланян К.С. Определение значимости маркеров воспаления и окислительного стресса у детей с острым лимфобластным лейкозом. Актуальные вопросы педиатрии: Сборник трудов межрегиональной научно-практической конференции педиатров Юга России, посвященной 90-летию основателя кафедры педиатрии и неонатологии РостГМУ, Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Г.В. Хорунжого, Ростов-на-Дону, 30 ноября 2019 года. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2019. С. 69–72 / Laguteeva NE, Teplyakova ED, Savisko AA, Aslanyan KS. Opredelenie znachimosti markerov vospaleniya i oksislitel'nogo stressa u detey s ostrym limfoblastnym leykozom. Aktual'nye voprosy pediatrii: Sbornik trudov mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii pediatrov Yuga Rossii, posvyashchennoy 90-letiyu osnovatelya kafedry pediatrii i neonatologii RostGMU, Zasluzhennogo vracha Rossiyskoy Federatsii, doktora meditsinskikh nauk, professora G.V. Khorunzhego, Rostov-na-Donu, 30 noyabrya 2019 goda [Determination of the significance of markers of inflammation and oxidative stress in children with acute lymphoblastic leukemia. Topical Issues of Pediatrics: Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference of Pediatricians of the South of Russia, dedicated to the 90th anniversary of the founder of the Department of Pediatrics and Neonatology of Rostov State Medical University, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor G.V. Khorunzhy, Rostov-on-Don, November 30, 2019]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2019. Russian.
14. Саруханова Л.Е., Волина Е.Г., Яшина Н.В. Общая микробиология, вирусология и прикладная иммунология. Издание второе, исправленное. Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. 172 с. / Sarukhanova LE, Volina EG, Yashina NV. Obshchaya mikrobiologiya, virusologiya i prikladnaya immunologiya. Izdanie vtoroe, ispravlennoe [General microbiology, virology and applied immunology. Second edition, revised]. Moscow: Rossiyskiy universitet druzhby narodov (RUDN); 2019. Russian.
15. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В. Способ оценки состояния здоровья человека с помощью иммунологического исследования крови. Патент № 2646503, 2018 / Toptygina AP, Semikina EL, Petrichuk SV, inventors. Spособ otsenki sostoyaniya zdorov'ya cheloveka s pomoshch'yu immunologicheskogo issledovaniya krovi [A method for assessing a person's health status using an immunological blood test]. Russian Federation patent RU 2646503; 2018. Russian.

16. Трошина Е. А. Иммуноэндокринология - вопросы и вызовы сегодняшнего дня // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 4. С. 4–8. DOI: 10.14341/probl12615 / Troshina EA. Immunendokrinologiya - voprosy i vyzovy segodnyashnego dnya [Oncoendocrinology - issues and challenges of today]. Problemy endokrinologii. 2020;66(4):4–8. DOI: 10.14341/probl12615. Russian.

17. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Трофимов Д.Ю., Кофиади И.А. Иммуногенетика человека сегодня и завтра // Физиология и патология иммунной системы. 2018. Т. 22, № 4. С. 3–26 / Khaitov RM, Aleksseev LP Trofimov DYU, Kofiadi IA. Immunogenetika cheloveka segodnya i zavtra [Human immunogenetics today and tomorrow]. Fiziologiya i patologiya immunnnoy sistemy. 2018;22(4):3–26. Russian.

18. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. 520 с. / Khaitov RM. Immunologiya: uchebnik. 4-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe [Immunology: textbook. 4th edition, revised and enlarged].

Moscow: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media»; 2021. Russian.

19. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines / Dorofeeva Y., Tulaeva I., Focke-Tejkl M. [et al.] // Allergy. 2021. Vol. 76, No 1. P. 131–149 / Dorofeeva Y, Tulaeva I, Focke-Tejkl M, et al. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. Allergy. 2021;76(1):131–49.

20. Zemskov A., Zemskov V. An Integral Concept of Regulation Immune Homeostasis // J. Clin. Exp. Patol. 2016. Vol. 6, Is. 2. P. 2–5 / Zemskov A, Zemskov V. An Integral Concept of Regulation Immune Homeostasis. J. Clin. Exp. Patol. 2016;6(2):2–5.

21. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Suchkov S.V., Parshenkov A.V. Tactic- and Strategy-affiliated Policy to Drive Clinical Immunology Ahead and to Secure the Future // Anat. and Physiol. 2016. Vol. 6, Issue 3. P. 2–8 / Zemskov VM, Zemskov AM, Suchkov SV, Parshenkov AV. Tactic- and Strategy-affiliated Policy to Drive Clinical Immunology Ahead and to Secure the Future. Anat. and Physiol. 2016;6(3):2–8.

Библиографическая ссылка:

Бакулева Н.И., Воронцова З.А., Земсков А.М., Ширяев О.Ю. Исключительные и парадоксальные явления в иммунологии // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 53–58. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-53-58.

Bibliographic reference:

Bakuleva NI, Vorontsova ZA, Zemskov AM, Shiryaev OYu. Iskl'yuchitel'nye i paradoksal'nye yavleniya v immunologii [Unusual phenomenon and paradoxes of clinical immunology]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:53–58. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-53-58. Russian.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ И ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОСПЕКТРАЛЬНОГО МИКРОАНАЛИЗА

Н.С. МОИСЕЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Проспект Революции, д. 14, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: natazarova@yandex.ru

Аннотация. Введение. В настоящее время значительная распространенность костно-деструктивных изменений альвеолярного гребня в хирургической стоматологии представляет серьезную проблему. Несмотря на имеющиеся достижения хирургической стоматологии, недостаточно изучены их морфо-химические особенности, а также варианты регулирования остеогенеза, от которых зависят сроки регенерации костной ткани, что объясняет целесообразность дальнейших исследований свойств остеопластических материалов. **Целью исследования** явился клинико-лабораторный анализ и сравнительная характеристика элементного состава остеопластических материалов различных нозологических групп по данным рентгеноспектрального микроанализа. **Материалы и методы исследования.** С помощью рентгеноспектрального микроанализа определен элементный анализ образцов челюстной кости и исследуемых остеопластических материалов. **Результаты и их обсуждение.** Проведенный детальный анализ химического состава человеческой костной ткани и остеопластических материалов показал более схожий элементный состав с ксеногенным материалом, однако применение синтетического материала за счет более высокого содержания минеральной составляющей и отсутствия органического компонента, способного вызвать аллергическую реакцию, делает синтетический остеопластический материал более перспективным в плане возможности дальнейшего совершенствования его физико-химической структуры.

Ключевые слова: метаболизм костной ткани, остеопластические материалы, рентгеноспектральный микроанализ, химические свойства, профилактика атрофии челюстной кости.

CLINICAL AND LABORATORY ANALYSIS OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF THE JAW BONE AND OSTEOPLASTIC MATERIALS ACCORDING TO X-RAY SPECTRAL MICROANALYSIS

N.S. MOISEEVA

The Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Str. Avenue of Revolution, 14, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: natazarova@yandex.ru

Abstract. Introduction. Currently, the significant prevalence of jawbone defects in dental surgery is a serious problem. Despite the existing achievements in surgical dentistry, their morph-chemical features, as well as approaches for osteogenesis regulating, on which the regeneration period in bone tissue cells depend, are insufficiently studied, which promote further investigations of the osteoplastic materials properties. **The aim of the study** was clinical and laboratory analysis and comparative characteristics of the elemental composition of osteoplastic materials in various etiological groups according to the X-ray spectral microanalysis. **Materials and research methods.** Elemental analysis of the jawbone samples and the studied osteoplastic materials was determined using X-ray spectral microanalysis. **Results and its discussion.** A detailed X-ray analysis of human jawbone proved more similar chemical composition with xenogenic material; however, the use of synthetic material due to the absence of an organic component, that can cause an allergy, makes it more perspective in terms of the further improvement of its physical and chemical structure.

Key words: alveolar bone ion exchange processes, osteoplastic materials, X-ray microanalysis, chemical properties, prevention of jawbone atrophy.

Актуальность. В современной хирургической стоматологии серьезную проблему представляет значительная распространенность костно-деструктивных изменений альвеолярного гребня. Решение данной задачи заключается в профилактике атрофии и регенерации костной ткани альвеолярного гребня [1,3]. На актуальность данных исследований указывают сведения зарубежных источников на портале PubMed: всего 52853 публикаций, по регенерации костной ткани – 7211, профилактике атрофии костной ткани – 2352. Современные исследования показывают перспективность использования остеопластических материалов для замещения дентоальвеолярных дефектов. Процесс остеогенеза происходит

при участии биологически активных материалов в метаболизме костной ткани. Основопологающим является воспроизведение химического и фазового состава минеральной части кости, включающей минеральную (70%, из них фосфаты кальция – 85%, карбонат кальция – 10%, фосфат магния – 1,5%, фтористый кальций – 0,3%) и органическую составляющую (22%), воду (8%) [3-8].

Человеческая костная ткань представлена соединительной тканью со значительной минерализацией межклеточного органического вещества, включая 70% неорганических соединений; порядка 30 микроэлементов: Mg, Cu, Ba, Zn, участвующих в метаболических процессах. Органическая составляющая

костной ткани включает коллаген I-V типов и белки: остеокальцин, фибронектин; гликозаминогликаны: хондроитин-сульфат, гиалуроновую кислоту; липиды, органические кислоты [4,5].

По данным Герк С.А. (2015) в составе минерального матрикса кроме *Ca* и *P* присутствуют микроэлементы: *Mn*, *Cu*, *F*, *Si* (активаторы костной минерализации); *Be*, *Fe*, *Sr* (ингибиторы костной минерализации); *Mg*, *Ba*, *Zn* (активаторы костной резорбции); *Cu*, *Mn*, *Si*, *Zn* (принимают участие в синтезе органических веществ); *Mg*, *Zn*, *Be* (активаторы костных клеток) и *Mo* (ингибитор костных клеток). При повышении резорбции костной ткани *Ca* и *P* поступают в кровь, однако их концентрация в крови остается стабильной 2,1-2,5 ммоль/л и 1-1,5 ммоль/л соответственно. В составе костной ткани присутствует магний и натрий. Минеральную составляющую костной ткани составляют кристаллы апатитов, участвующие в метаболизме. Состав гидроксиапатита – $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, молярный кальциево-фосфатный коэффициент $Ca/P=1,67$, однако величина Ca/P может быть вариabельна 1,33-2,0 из-за возможности замены ионов кристаллической решетки апатитов другими ионами [1,3-6].

Содержание кальция и фосфата является взаимосвязанной системой внеклеточной жидкости, при повышении уровня кальция возрастает активность минерализации, уменьшается содержание фосфатов, а при снижении кальция и возрастании фосфата преобладает деминерализация. Гидроксиапатит обеспечивает присутствие кальция, а также активизирует остеогенез и биосовместимость, высокую прочность и упругость костной ткани, а рост кристаллов апатита способствует образованию неорганической фазы кости [4-6]. Несмотря на имеющийся эталон – аутогенную кость, не имеющую иммунологического конфликта, в настоящее время широко применяются ауто-, алло- и ксеноматериалы для аугментации челюстных дефектов. Эффективность реконструкции альвеолярного гребня с применением остеопластических материалов в значительной степени зависит от исходных локальных и системных условий и индивидуального подхода к лечению и профилактике челюстных дефектов, а также определяется видом остеопластического материала. Протокол оперативного вмешательства зависит от конкретной клинической ситуации и индивидуального подхода к выбору замещающего материала [5-9]. Несмотря на имеющиеся достижения хирургической стоматологии недостаточно изучены морфо-химические особенности остеопластических материалов, что объясняет целесообразность их дальнейшего исследования.

Цель исследования – клиничко-лабораторный анализ и сравнительная характеристика элементного состава остеопластических материалов различных

нозологических групп по данным рентгеноспектрального микроанализа.

Материалы и методы исследования. На базе кафедры хирургической стоматологии Института Стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко согласно обозначенной цели исследования были изучены: нижнечелюстная костная ткань человека, забор которой произведен в результате удаления третьего моляра по поводу диагноза K07.3. Получено добровольное согласие пациента на забор материала для дальнейшего исследования; ксенотенный материал *Bego Oss* (*Biomaterials GmbH*, Германия) представлен в виде гранул гидроксиапатита (гидроксид-[трис]фосфат пентакальция) размером 0,5-1 мм; синтетический материал *Maxresorb* (*Botiss Dental*, Германия), состоящий на 60% из гидроксиапатита и на 40% из бета-трикальций фосфата с гранулами размером 0,5-1,5 мм.

При помощи рентгеноспектрального микроанализа (PCMA) определен элементный анализ образцов остеопластических материалов с применением электронного микроскопа *JSM-6510LVJEOL* (Япония) в комплекте с приставкой-спектрометром *Bruker XFlash 5010* (Германия). Метод позволяет осуществить выбор точек на изображении для последующего автоматического анализа химического состава.

Статистическую обработку проводили, используя стандартный пакет прикладных программ *STATISTICA 8.0* фирмы *Statsoft Inc.*, определяли: среднее значение, стандартную ошибку среднего, минимальные и максимальные значения, для проведения сравнительного анализа применяли критерий *Kruskal-Wallis* и медианный тест [2], значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При рентгеноспектральном микроанализе получены данные элементного химического состава образцов исследуемых остеопластических материалов; установлен элементный состав при сравнительной характеристике исследуемых материалов (рис. 1-3* и в табл. 1-3).

Таблица 1

Распределение химических элементов образца человеческой костной ткани

Элемент	C	N	O	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ca	Всего
Весовой, %	31,30	7,63	34,70	0,49	0,15	0,50	0,03	7,61	0,05	0,19	17,35	100,00
Атомный, %	43,06	9,00	35,83	0,36	0,10	0,31	0,01	4,06	0,02	0,10	7,15	100,00
Ошибка, %	3,40	1,10	3,80	0,10	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,50	

Представленный в табл. 1 и на рис. 1 количественный элементный химический анализ показал, что основными химическими элементами в составе человеческой кости являются кальций (17,35%) и фосфор (7,61%) в виде кристаллов-апатитов и аморфных солей, формирующих минеральную основу и

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 4

обеспечивающих механическую прочность, а углерод (31,30%) и кислород (34,70%) обеспечивают органическую составляющую костной ткани и участвуют в энергетическом обмене клеточного обновления. У образца выявлено определенное количество азота (7,63%), что связано с присутствием белковых остатков органического матрикса костного апатита. Небольшое количество магния (0,15%) регулирует минерализацию, рост, гибкость и прочностные свойства костной ткани, а также репаративные свойства кости, улучшает костную микроархитектуру и увеличивает минеральную плотность костной ткани. При снижении соотношения магний-кальций в сторону дефицита магния обменные процессы в кости замедляются, способствуя депонированию токсичных металлов (свинец и кадмий). Содержанием алюминия (0,50%) обосновано его участие в регенерации костной ткани; принимает участие в образовании белковых и фосфатных соединений. В исследуемом образце натрия (0,49%) обеспечивает регуляцию клеточного обмена метаболитов, транспорт аминокислот, различных неорганических и органических анионов через мембраны клеток. Около 40% натрия находится в костной ткани, в тканях представлен ионизированной формой, в соединительной ткани частично связан с кислыми гликозаминогликанами.

Таблица 2

Распределение химических элементов образца материала Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия)

Элемент	C	O	Na	Mg	Al	Si	P	Cl	Ca	Всего
Весовой, %	6,56	52,23	0,10	0,64	0,06	0,09	12,10	0,07	28,15	100,0
Атомный, %	11,0	66,04	0,08	0,54	0,05	0,07	7,90	0,05	14,21	100,0
Ошибка, %	1,00	6,30	0,00	0,10	0,00	0,00	0,50	0,00	0,90	

В табл. 2 и на рис. 2 количественный элементный анализ констатирует наличие кальция (28,15%) и фосфора (12,10%) в составе Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия), формирующих минеральную основу материала и обеспечивающих механическую прочность, а присутствие незначительного количества углерода (6,56%) свидетельствует о наличии органической составляющей, что влияет на остеоиндуктивные свойства материала; кислород (52,23%) обеспечивает участие в энергетическом обмене клеточного обновления; магний (0,64%) участвует в минерализации костной ткани; алюминий (0,06%) участвует в регенерации кости; натрий (0,10%) обеспечивает регуляцию клеточного обмена метаболитов.

Таблица 3

Распределение химических элементов образца материала Maxresorb (Botiss Dental, Германия)

Элемент	C	O	Mg	Al	Si	P	Ca	Всего
Весовой, %	2,85	53,10	0,18	0,16	0,03	16,30	47,38	100,0
Атомный, %	5,89	51,34	0,19	0,15	0,02	13,06	29,35	100,0
Ошибка, %	0,40	3,20	0,00	0,00	0,00	0,50	1,20	

Представленный в табл. 3 и на рис. 3 количественный элементный анализ констатирует наличие кальция (47,38%) и фосфора (16,30%) в составе Maxresorb (Botiss Dental, Германия), обеспечивающих механическую прочность, а присутствие углерода (2,85%) свидетельствует о наличии органической составляющей, что оказывает влияние на остеоиндуктивные свойства материала; присутствие кислорода (33,10%) обеспечивает участие в энергетическом обмене клеточного обновления; магний (0,18%) участвует в минерализации костной ткани; алюминий (0,16%) участвует в регенерации кости.

Выводы. Сравнительный рентгеноспектральный микроанализ на основные компоненты (Ca, P) костной ткани и остеопластических материалов показал следующие результаты (табл. 1-3): в образцах костной ткани соотношение Ca/P в весовых и атомарных процентах составило 2,28 вес.% и 1,76 атом.% соответственно; в образцах остеопластического материала Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия) соотношение Ca/P = 2,33 в вес.%, 1,80 – в атом.%; в образцах остеопластического материала Maxresorb (Botiss Dental, Германия) соотношение Ca/P = 2,90 в вес.%, 2,25 атом.%. РСМА образцов костной ткани человека и остеопластических материалов показал схожее соотношение Ca/P и незначительное отличие с преобладанием минеральной составляющей в синтетическом материале Maxresorb (Botiss Dental, Германия) в 1,3 раза. По данным результатов РСМА содержание углерода в образце человеческой кости значительно выше, чем в остеопластическом материале Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия) в 4,7 раз и Maxresorb (Botiss Dental, Германия) в 11 раз, а содержание кислорода в синтетическом материале Maxresorb (Botiss Dental, Германия) ниже, чем в ксеногенном материале Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия) в 1,58 раза и человеческой кости в 1,5 раза соответственно (табл. 1-3; рис. 1-3). Сравнительный РСМА анализ констатировал наибольшее содержание магния в материале животного происхождения Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия) по сравнению с образцом человеческой кости в 4,3 раза и в 3,6 раза больше, чем в синтетическом материале Maxresorb (Botiss Dental, Германия). Наибольшее количество алюминия содержится в образце человеческой кости по сравнению с остеопластическими материалами Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия) и Maxresorb (Botiss Dental, Германия) в 8,3 раз и в 3,1 раза соответственно. Наибольшее количество натрия выявлено в образце человеческой кости по сравнению с остеопластическим материалом Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия) в 4,9 раза, в синтетическом материале Maxresorb (Botiss Dental, Германия) натрий не выявлен.

Результаты рентгеноспектрального микроанализа показали, что ксеногенный материал имеет схожий элементный состав с тканями челюстной кости человека, что обосновывает эффективность его при-

менения с целью оптимизации процессов остеорепа-
рации, но возможность развития иммунологического
ответа приводит к ограничениям в использовании, в
отличие от синтетического материала, который обес-
печивает высокую биосовместимость и резорбируе-
мость, однако отсутствие остеоиндуктивных свойств
может замедлять репаративный остеогенез. Опреде-
ление факторов прогрессирования деструкции аль-
веолярного гребня является ключевым моментом ее
успешного мониторинга и индивидуального подхода
к лечению. Этот постулат является неотъемлемым
принципом персонализированной медицины, кото-
рый должен прогнозировать развитие заболевания и
предотвращать его, обеспечивая лечение, адаптиро-
ванное к конкретному человеку. Полученные резуль-
таты позволяют повысить качество лечения дефектов
альвеолярного отростка за счет повышения регенера-
тивного потенциала костной ткани при индивиду-
альном подходе к лечению.

Литература / References

1. Андреев А.А., Степанов И.В., Хрячков В.И., Ходорков-
ский М.М., Подопригра А.В., Моисеева Н.С. Оценка остаточной мик-
рофлоры у пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-
лицевой области // Прикладные информационные аспекты медицины.
2020. Т. 23, № 3. С. 39–45 / Andreev AA, Stepanov IV, Khryachkov VI,
Khodorkovskiy MM, Podoprigrora AV, Moiseeva NS. Otsenka ostatochnoy
mikroflory u patsientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami chelyustno-
litsevoy oblasti [Assessment of residual microflora in patients with inflam-
matory diseases of the maxillofacial region]. Prikladnye informatsionnye
aspekty meditsiny. 2020;23(3):39-45. Russian.
2. Гланц С. Биомедицинская статистика. Москва: Практика,
1998 / Glants S. Biomeditsinskaya statistika [Biomedical statistics].
Moscow: Praktika; 1998. Russian.
3. Моисеева Н.С., Харитонов Д.Ю., Харитонов И.Д., Степа-
нов И.В., Подопригра А.В. Клинико-лабораторная оценка морфоло-
гических параметров остеопластических материалов, применяемых
при костной аугментации альвеолярного отростка // Вестник новых
медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №4. Публика-
ция 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/1-3.pdf> (дата обращения 19.07.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-3 / Moiseeva NS, Kharitonov DYU, Kharitonov ID, Stepanov IV, Podoprigrora AV. Kliniko-laboratornaya ocenka morfologicheskikh parametrov osteoplasticheskikh materialov, primenyaemykh pri kostnoy augmentatsii al'veol'nogo otrostka [Clinical and laboratory evaluation of morphological parameters in osteoplastic materials used in alveolar bone augmentation]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 July 19];4 [about 6 p.]. Russian. Available from:

<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/1-3.pdf>.
DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-3.

4. Харитонов Д.Ю., Дмитриев В.В., Степанов И.В., Подопригра А.В., Моисеева Н.С., Щербинин А.С. Опыт восстановления анато-
мического положения суставной головки при многооскольчатых переломах ветви нижней челюсти // Вестник новых медицинских тех-
нологий. 2019. №1. С. 19–21. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16249 / Kharitonov DYU, Dmitriev VV, Stepanov IV, Podoprigrora AV, Moiseeva NS, Shcherbinin AS. Opyt vosstanovleniya anato-micheskogo polozheniya sustavnoy golovki pri mnogooskol'chatykh perelomakh vetvi nizhney chelyusti [The experience of restoration of the anatomical position of the articular head in multiple segmented fractures of ramus of the lower jaw]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:19-21. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16249. Russian.
5. Харитонов И.Д., Моисеева Н.С. Применение остеопластиче-
ских материалов при костно-деструктивных изменениях альвеоляр-
ного отростка в хирургической стоматологии // Молодежный инно-
вационный вестник. 2021. Т. 10, №1. С. 431–436 / Kharitonov ID, Moiseeva NS. Primenenie osteoplasticheskikh materialov pri kostno-destruktivnykh izmeneniyakh al'veol'yarno-go otrostka v khirurgicheskoy stomatologii [The use of osteoplastic materials for bone-destructive changes in the alveolar process in surgical dentistry]. Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik. 2021;10(1):431-6. Russian.
6. Харитонов Д.Ю., Азарова Е.А., Азарова О.А. Оптимизация
хирургического лечения амбулаторных пациентов стоматологиче-
ского профиля с грануляционным периодонтитом // Научно-меди-
цинский вестник Центрального Черноземья. 2017. № 69. С. 7–10 / Kharitonov DYU, Azarova EA, Azarova OA. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya ambulatornykh patsientov stomatologicheskogo profilya s granulyatsionnym periodontitom [Optimization of surgical treatment of dental outpatients with granulation periodontitis]. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2017;69:7-10. Russian.
7. Di Raimondo R., Sanz-Esporrín J., Plá R., Sanz-Martín I., Luengo F., Vignoletti F., Nuñez J., Sanz M. Alveolar crest contour changes after guided bone regeneration using different biomaterials: an experimental in vivo investigation // Clin Oral Investig. 2020. Vol. 24, N7. P. 2351–2361. DOI: 10.1007/s00784-019-03092-8 / Di Raimondo R, Sanz-Esporrín J, Plá R, Sanz-Martín I, Luengo F, Vignoletti F, Nuñez J, Sanz M. Alveolar crest contour changes after guided bone regeneration using different biomaterials: an experimental in vivo investigation. Clin Oral Investig. 2020;24(7):2351-61. DOI: 10.1007/s00784-019-03092-8.
8. Gruber R. Osteoimmunology: Inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone // J Clin Periodontol. 2019. Vol. 46, Suppl 21. P. 52–69. DOI: 10.1111/jcpe.13056. PMID: 30623453 / Gruber R. Osteoimmunology: Inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone. J Clin Periodontol. 2019;46(21):52-69. DOI: 10.1111/jcpe.13056.
9. Urban I.A., Monje A. Guided Bone Regeneration in Alveolar Bone Reconstruction // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019. Vol. 31, N2. P. 331–338. DOI: 10.1016/j.coms.2019.01.003. PMID: 30947850 / Urban IA, Monje A. Guided Bone Regeneration in Alveolar Bone Reconstruction. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019;31(2):331-8. DOI: 10.1016/j.coms.2019.01.003. PMID: 30947850.

Библиографическая ссылка:

Моисеева Н.С. Клинико-лабораторный анализ элементного состава челюстной костной ткани и остеопластических материалов по данным рентгеноспектрального микроанализа // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 59–62. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-59-62.

Bibliographic reference:

Moiseeva NS. Kliniko-laboratornyy analiz elementnogo sostava chelyustnoy kostnoy tkani i osteoplasticheskikh materialov po dannym rent-genospektral'nogo mikroanaliza [Clinical and laboratory analysis of the elemental composition of the jaw bone and osteoplastic materials according to X-ray spectral microanalysis]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:59-62. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-59-62. Russian.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЦР ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Н.А. ШЕВКУНОВА, Л.С. ИСАКОВА, О.В. ГОЛОВАТЕНКО

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,
ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия, e-mail: shevkunova.natalia@mail.ru

Аннотация. Известно, что сахарный диабет часто сопровождается заболеваниями пародонта, которые могут приводить к подвижности и необходимости удаления зубов, а пародонтальная инфекция негативно влияет на показатели гликемии. Ортопедические конструкции, являясь дополнительными ретенционными пунктами для образования зубного налета, усугубляют течение заболеваний пародонта и вызывают осложнения при зубопротезировании таких пациентов, возникает необходимость использования антибактериальной терапии направленной на пародонтопатогенные микроорганизмы. **Цель исследования** состояла в изучении состава пародонтопатогенной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам у больных сахарным диабетом с выраженными дефектами зубных рядов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Материалы и методы исследования.** Комплексное стоматологическое обследование 163 пациентов в возрасте от 53 до 76 лет с дефектами зубных рядов 1 и 2 классов по Кеннеди проводилось на базе Республиканской стоматологической поликлиники г. Ижевска в период с 2017 по 2020 год. Заболевания пародонта диагностированы у 109 пациентов (66,9% случаев), из которых сформирована репрезентативная выборочная совокупность – 39 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа (22 женщины и 17 мужчин) и группа сравнения – 35 соматически сохраненных пациентов (18 женщин 17 мужчин). Исследование включало расширенное клиническое обследование с определением пародонтального индекса и лабораторное определение видового состава и чувствительности к антибиотикам анаэробов слизистой полости рта с использованием молекулярно-генетического метода - полимеразной цепной реакции с последующей обратной ДНК-гибридизацией с праймерами пародонтопатогенных бактерий. **Результаты и их обсуждение.** При клиническом обследовании легкая степень поражения пародонта диагностировалась в 2 раза чаще у больных сахарным диабетом (41,0%), чем у соматически сохраненных пациентов (22,8%), пародонтальный индекс ($3,46 \pm 0,35$) превышал показатели группы сравнения ($2,7 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Средняя степень наблюдалась у половины обследуемых пациентов с сахарным диабетом (51,1%), что в 4 раза больше показателей группы сравнения (11,4%; $p < 0,01$), пародонтальный индекс был очень высокий ($5,6 \pm 0,6$) у больных сахарным диабетом и высокий ($4,2 \pm 0,7$) в группе без соматической патологии ($p < 0,01$). При небольшом количестве пациентов с тяжелой степенью поражения пародонта при диабете (7,9%), в группе сравнения такая степень не диагностировалась. Изучение видового состава пародонтопатогенов методом полимеразной цепной реакции – диагностики в реальном времени у пациентов с сахарным диабетом с частичным отсутствием зубов показало наличие особо агрессивных представителей с выраженным токсическим действием на ткани десны *T.denticola*, *P.gingivalis* *P.intermedia*, которые присутствовали значительно чаще, чем у соматически сохраненных пациентов. В отличие от группы сравнения, в которой не было выявлено каких-либо устойчивых ассоциаций пародонтопатогенов, у пациентов с сахарным диабетом они коррелировали со степенью компенсации заболевания. При определении чувствительности установлено, что пациентам с диабетом чаще требовались антибактериальные препараты широкого спектра действия. **Выводы.** Использование полимеразной цепной реакции является одним из диагностических критериев выбора противовоспалительной терапии при заболеваниях пародонта, осложненных дефектами зубного ряда у пациентов с эндокринной патологией, в частности сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонтит, дефекты зубных рядов, анализ полимеразной цепной реакции.

USE OF PCR DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ENDOCRINE PATHOLOGY IN ORTHOPEDIC DENTISTRY

N.A. Shevkunova, L.S. Isakova, O.V. Golovatenko

Izhevsk State Medical Academy, st. Kommunarov, 281, Izhevsk, 426034, Russia, e-mail: shevkunova.natalia@mail.ru

Abstract. It is known that diabetes mellitus is often accompanied with periodontal diseases, which can lead to mobility and the need for tooth extraction, and periodontal infection negatively affects glycemic indicators. Orthopedic structures, being additional retention points for the formation of plaque, aggravate the course of periodontal diseases and cause complications in the dental prosthetics of such patients, while there is a need to use antibacterial therapy aimed at periodontal pathogenic microorganisms. **The aim** of the study was to study the composition of periodontal pathogenic microflora and its sensitivity to antibiotics of patients with diabetes mellitus with pronounced defects of the dentition by real-time PCR. **Materials and methods:** A comprehensive dental examination of 163 patients aged 53 to 76 years with defects in the dentition of grades 1 and 2 according to Kennedy was conducted on the basis of the Republican Dental Polyclinic of Izhevsk in the period from 2017 to 2020. Periodontal diseases were diagnosed in 109 patients (66.9% of cases), of which a representative sample was formed - 39 patients with type 1 and type 2 diabetes (22 women and 17 men) and a comparison group - 35 somatically preserved patients (18 women and 17 men). The study included an extended clinical examination with the determination of the periodontal index (PI) and laboratory determination of the species composition and antibiotic sensitivity of anaerobes of the oral mucosa using the molecular genetic method-polymerase chain reaction (PCR) followed by reverse DNA hybridization with primers of periodontal pathogenic bacteria. **Results and discussion.** During the clinical examination, the mild degree of periodontal lesion was diagnosed 2 times more often of patients with DM (41.0%) than in somatically preserved patients (22.8%), the periodontal index was considered high (3.46 ± 0.35) and exceeded the indicators of the comparison group (2.7 ± 0.2 ; $p < 0.05$). The average degree of periodontal lesion was observed in half of the examined patients with DM (51.1%) and exceeded 4 times the indicators of the comparison group (11.4%; $p < 0.01$), the periodontal index was very high (5.6 ± 0.6) of patients with DM and high (4.2 ± 0.7) in the group without somatic pathology ($p < 0.01$). In a small number of patients with severe periodontal

disease in diabetes (7.9%), this degree was not diagnosed in the comparison group. The study of the species composition of periodontal pathogens by real-time PCR diagnostics of DM patients with partial absence of teeth showed the presence of particularly aggressive representatives with a pronounced toxic effect on the gum tissue of *T. denticola*, *P. gingivalis* and *R. intermedia*, which were present much more often than in somatically preserved patients. In contrast to the comparison group, in which no stable associations of periodontal pathogens were found, they correlated with the degree of disease compensation of patients with DM. When determining the sensitivity, it was found that patients with diabetes were more likely to require broad-spectrum antibacterial drugs. **Conclusions.** The use of polymerase chain reaction is one of the diagnostic criteria for choosing anti-inflammatory therapy for periodontal diseases complicated by dental defects of patients with endocrine pathology, in particular diabetes mellitus.

Key words: diabetes, periodontitis, dentition defects, PCR analysis.

Введение. Одним из распространенных соматических заболеваний является *сахарный диабет* (СД), который рассматривается как фактор риска развития тяжелых и прогрессирующих форм пародонтита, приводящих к поражению и разрушению костной ткани и потере зубодесневого прикрепления [1]. Хроническая пародонтальная инфекция может вызывать резистентность тканей к инсулину и не контролируемую гликемию за счет выделения воспалительных цитокинов [7,11]. Повышение концентрации глюкозы в слюне способствует активному размножению микроорганизмов и образованию обильного над и поддесневого налета, что приводит к снижению защитных механизмов в тканях пародонта и его поражению [2]. Многочисленными исследованиями установлено, что ведущим звеном в возникновении воспалительных явлений в полости рта является резидентная облигатная анаэробная и микроаэрофильная микрофлора, особенно грамотрицательные анаэробные бактерии [5,7,8]. При СД наблюдается ухудшение и минерального обмена, что негативно отражается на состоянии зубов, костей и суставов [1]. Все это приводит к подвижности зубов, их удалению и необходимости ортопедического лечения [4].

Зубные протезы создают дополнительные ретенционные пункты для скопления зубного налета, вызывая активное размножение пародонтопатогенных микроорганизмов, которое приводит к возникновению или обострению заболеваний пародонта и требует проведения мероприятий, направленных на снятие воспалительного процесса. При составлении плана лечения необходимо учитывать индивидуальные особенности биоты полости рта, это кроме выявления клинических признаков, вызывает необходимость проведения специальных лабораторных исследований. *Полимеразная цепная реакция* (ПЦР) – метод молекулярной биологии, позволяющий выявлять трудно определяемые пародонтопатогенные микроорганизмы путем выделения ДНК и определять чувствительность их к антибактериальным препаратам [5,6,8,12].

Установлено, что лечение заболеваний пародонта при диабете с использованием антибиотикотерапии оказывает положительное влияние не только на состоянии органов полости рта, но и способствует нормализации гликогликемии [7,8].

Актуальность проведенного исследования основана на необходимости обоснования выбора лекарственного препарата, с учетом чувствительности

микроорганизмов, для проведения противовоспалительной терапии пациентам с диабетом при ортопедическом лечении.

Цель исследования – изучить состав пародонтопатогенных микроорганизмов и их чувствительности к лекарственным препаратам методом ПЦР в реальном времени у пациентов с дефектами зубного ряда, страдающих СД.

Материалы и методы исследования. Клинико-лабораторное наблюдение проводилось в период с 2017 по 2020 год на базе ортопедического отделения Республиканской стоматологической поликлиники г. Ижевска, оказывающей терапевтическую, ортопедическую и хирургическую стоматологическую помощь в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования. Генеральная совокупность популяционного рандомизированного исследования обеспечивалась соблюдением принципов случайного отбора и включала 163 человека в возрасте от 53 до 76 лет с дефектами зубных рядов 1 и 2 классов по Кеннеди. Диагноз частичной вторичной адентии устанавливался на основании Протокола ведения больных с частичным отсутствием зубов [3]. При комплексном стоматологическом обследовании заболевания пародонта были выявлены у 109 респондентов (66,9% случаев) из которых была сформирована репрезентативная выборочная совокупность. В основную группу наблюдения вошли 39 пациентов с СД 1 и 2 типа (22 женщин и 17 мужчин), в группу сравнения 35 соматически сохраненных лиц (18 женщин и 17 мужчин). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и стоматологическому статусу. Длительность заболевания диабетом пациентов основной группы составляла $8,2 \pm 3,1$ года. Степень компенсации заболевания определяли по уровню гликозиро-ванного гемоглобина, который регистрировался в $HbA_{1c} 9,04 \pm 1,73\%$.

Из исследования были исключены пациенты с гипертонической болезнью (27 человек), язвенной болезнью желудка и 12 перстной кишки (18), заболеваниями щитовидной железы (4), сердечно-сосудистой системы (11).

Оценка стоматологического статуса респондентов включала расширенное обследование с выяснением жалоб и анамнеза (системного, фармакологического и стоматологического). При клиническом обследовании фиксировали наличие зубных отложений, состояние слизистой оболочки полости рта, сте-

пень подвижности зубов, данные рентгенологического исследования. Диагноз ставился на основании классификации заболеваний пародонта (1983 г.), утвержденной Российской Академией стоматологии (2001 г.).

Кроме традиционного клинического обследования регистрировали пародонтальный индекс (PI) и определяли состав пародонтопатогенной микрофлоры полости рта молекулярно-генетическим методом – ПЦР с последующей обратной ДНК-гибридизацией с праймерами пародонтопатогенных бактерий [5,6,8]. Чувствительность к антибиотикам пяти основных «провокаторов» развития пародонтита: *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* определяли в амплификаторе ДТ-96 с помощью набора реагентов «Проба-ГС» производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия. Забор материала и исследование производили в «Центре новых диагностических технологий. Медицинская лаборатория» г. Ижевска. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось заполнением информированного согласия.

Полученные результаты представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке с помощью стандартного пакета прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0». С использованием методов параметрической и непараметрической статистики была проведена проверка гипотезы о равенстве дисперсий выделенных совокупностей. Во всех случаях гипотеза была подтверждена, что дало возможность проводить дальнейший анализ. Гипотезы проверялись при уровне значимости 0,05 с помощью критериев Стьюдента (для малых выборок) и Фишера при факторном анализе.

Результаты и их обсуждение. При анализе клинико-рентгенологической картины больных диабетом заболевания пародонта легкой и средней степени тяжести встречались примерно с одинаковой частотой – 43,6% и 51,8%, значительно реже наблюдалась тяжелая степень поражения пародонта – в 5,1% случаев. У соматически сохраненных пациентов пародонтит в легкой степени диагностировался в 84,2% ($p<0,01$) случаев, средней – в 15,8% ($p<0,01$), тяжелой степени заболеваний пародонта не наблюдалось.

На ортопантомограмме наблюдался смешанный тип деструкции костной ткани с преобладанием вертикального над горизонтальным, кратерообразные и воронкообразные костные карманы.

При формировании подгрупп из числа больных диабетом в зависимости от тяжести пародонтита была установлена корреляция со степенью компенсации заболевания. В первую подгруппу вошли 17 пациентов с легкой степенью пародонтита и компенсированным диабетом (HbA_{1c} – $6,5\pm 1,1\%$), во вторую подгруппу (20 человек) – с субкомпенсированным

диабетом (HbA_{1c} – $9,0\pm 0,8\%$) при средней степени тяжести проявления заболеваний пародонта и третью подгруппу (2 человека) с тяжелым пародонтитом и субкомпенсированным диабетом (HbA_{1c} – $11,9\pm 1,9\%$).

Сравнительный анализ результатов PI при диабете показал, что у пациентов с легкой степенью пародонтита он расценивался как высокий ($3,5\pm 0,4$), со средней и тяжелой – как очень высокий ($5,6\pm 0,6$). Полученные показатели значительно превышали аналогичные в группах сравнения, которые составляли $1,8\pm 0,6$ ($p<0,05$) и $2,9\pm 0,9$ ($p<0,05$) соответственно.

При изучении видового состава пародонтопатогенов установлено, что у пациентов с диабетом такие микроорганизмы встречались значительно чаще, чем у соматически сохраненных лиц. Так *T.denticola* определялась у 54,4% по сравнению с 14,9% ($p<0,01$), *P.gingivalis* у 47,7% по сравнению с 21,2% и *P.intermedia* – 28,2% по сравнению с 14,6% ($p<0,05$). *A. Actinomycescomitans* определялась с одинаковой частотой и составляла $36,4\pm 2,9\%$ и $31,7\pm 1,7\%$ ($p>0,05$). Отличие наблюдалось в присутствии *B.forsythus* у лиц контрольной группы (26,3%), что превышало показатели больных диабетом – 12,5% ($p<0,05$).

У пациентов без соматической патологии не было выявлено каких-либо устойчивых ассоциаций пародонтопатогенов, в то время как у больных диабетом они коррелировали с уровнем гликемии. В первой подгруппе наблюдались пародонтопатогенные микроорганизмы первого порядка *P.gingivalis*, *P.intermedia* и *A. Actinomycescomitans*, образуя ди- и триформные ассоциации. Во второй подгруппе, помимо представителей первой подгруппы, в трех случаях присоединялись *T.denticola* и *B.forsythus*, образуя пятиформную ассоциацию. В третьей подгруппе преобладали ассоциации из четырех микроорганизмов – 60,1%, но встречались ассоциации и из трех пародонтопатогенов – 33,3%. В трех-, четырех- и пятиформных ассоциациях во всех случаях обнаруживался генетический материал *Staphylococcus spp.* и *Fusobacterium spp.*

При анализе антибиотикограмм у большинства обследованных пациентов наибольшая чувствительность наблюдалась к цефотаксиму: в 92,3% случаев в группе пациентов с диабетом и в 91,7% группе соматически сохраненных лиц. На втором месте по антибактериальной активности был препарат цефтриаксон, чувствительность к которому в группах наблюдения была одинаковой – 91,4% и 88,5%. Бензилпенициллин – третий препарат, который в 79,9% случаев эффективно влиял на пародонтопатогенную микрофлору пациентов с диабетом и офлоксацин в 85,7% случаев у соматически здоровых респондентов. На четвертом месте клиндамицин – 79,5% и бензилпенициллин – 62,9% соответственно ($p<0,05$).

Выводы. Изучение видового состава пародонтопатогенов методом ПЦР «в реальном времени» у больных СД с частичным отсутствием зубов показало нали-

чие особо агрессивных представителей с наиболее выраженным токсическим действием таких как *T.denticola*, которая присутствовала в 3 раза, *P.gingivalis* и *P.intermedia* в 2 раза чаще, чем у соматически сохраненных респондентов и вызывало необходимость применения антибиотиков широкого спектра действия.

Использование современного диагностического метода – ПЦР в «реальном времени» является актуальным при ортопедической стоматологической реабилитации больных с эндокринной патологией, в частности с СД, так как позволяет проводить лечение с учетом индивидуальной чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам снижая риск возможных осложнений ортопедического лечения.

Литература / References

1. Аль Зоман Х. Сахарный диабет и заболевания пародонта – изучая взаимосвязь // Лечащий врач. 2014. №3. С. 6–10 / Al' Zoman H. Sakharный diabet i zabolevaniya parodonta – izuchaya vzaimosvyaz' [Diabetes and periodontal disease - by studying the relationship]. Lechashchij vrach. 2014;3:6–10. Russian.
2. Богомолов М.В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике // Эндокринология. 2011. Т. 19, №13. С. 828–831 / Bogomolov MV. Parodontit kak nespecificheeskoe oslozhnenie sakharного diabetа. Podkhody k profilaktike [Periodontitis as a nonspecific complication of diabetes. Approaches to prevention]. Endokrinologiya. 2011;19(13):828–31. Russian.
3. ГОСТ Р 52600.7-2008. Протокол ведения больных. Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия). М.: Изд-во стандартов, 2008 / GOST R 52600.7-2008. M.: Izdatel'stvo standartov; 2008.
4. Жирнова А.И., Щербakov А.С., Червинец Ю.В. Клинические особенности тканей полости рта у пациентов с сахарным диабетом, проходящих ортопедическое стоматологическое лечение протезами из различных конструкционных материалов // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 34–37 / Zhirnova IA, Scherbakov SA, Chervinets YuV. Klinicheskie osobennosti tkaney polosti rta u patsientov s sakharным diabetom, prokhodyashchikh ortopedicheskoe stomatologicheskoe lechenie protezami iz razlichnykh konstruktсионnykh materi-aloV [Clinical features of the oral tissues in patients with diabetes mellitus undergoing orthopedic treatment of dental prostheses of various structural materials]. Modern problems of science and education. 2015;4:34–7. Russian.
5. Зорина О.А., Кулаков А.А., Борискина О.А. Метод ПЦР «в реальном времени» для анализа количественного и качественного соотношений микробиоценоза пародонтального кармана // Стоматология. 2011. № 3. С. 31–33 / Zorina OA, Kulakov AA, Boriskina OA. Metod

PTsR «v real'nom vremeni» dlya analiza kolichestvennogo i kachestvennogo sootnosheniy mikrobiotsenoza parodontal'nogo karmana [PCR "real-time" for analysis of quantitative and qualitative ratios of microbiocenosis of gingival pocket]. Stomatologiya. 2011;3:31–3. Russian.

6. Иванюшко Т.П., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Исследование условно-патогенных микроорганизмов методом ПЦР в реальном времени у больных пародонтитом // Стоматология. 2011. № 5. С. 22–26 / Ivanyushko TP, Tumbinskaya LV, Donnikov AE. Issledovanie uslovno-patogennykh mikroorganizmov metodom PTsR v real'nom vremeni u bol'nykh parodontitom [The study of conditionally pathogenic microorganisms by PCR in real time in patients with periodontitis]. Stomatologiya. 2011;5:22–6. Russian.

7. Румянцев Е.В., Наумова Я.Л., Кубрушко Т.В. Стоматологическое здоровье у больных сахарным диабетом 2 типа // Успехи современного естествознания. 2014. № 6. С. 58–59 / Rumyantseva EV, Naumova YAL, Kubrushko TV. Stomatologicheskoe zdorov'e u bol'nykh sakharным diabetom 2 tipа [Dental health in patients with diabetes mellitus type 2]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014;6:58–9. Russian.

8. Тамарова Э.Р., Масагутова Н.Р. Молекулярно-генетическая характеристика микрофлоры полости рта при пародонтите // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7 (298). С. 70–71 / Tamarova EHR, Masagutova NR. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika mikroflory polosti rta pri parodontite [Molecular genetic characterization of the microflora of the oral cavity with periodontitis]. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013;7(298):70–1. Russian.

9. Шевкунова Н.А. Использование антибактериальных препаратов при ортопедическом лечении съемными пластинчатыми протезами больных сахарным диабетом 2 типа на основании ПЦР диагностики // Фарматека. 2017. №6. С. 61–64 / Shevkunova NA. Ispol'zovanie antibakterial'nykh preparatov pri ortopedicheskom lechenii s'emnymi plastinochnymi protezami bol'nykh sakharным diabetom 2 tipа na osnovanii PTsR diagnostiki [The use of antibacterial drugs in the orthopedic treatment of removable plate prostheses in patients with type 2 diabetes mellitus based on PCR diagnostics. Pharmateka. 2017;6:61–4. Russian.

10. Al Mubarak S., Rass M. A., Alsuwyyed A., Al Zoman K., Al So-hail A., Sobki A. A new paradigm between mechanical scaling and root planing combined with adjunctive chemotherapy for glycated hemoglobin improvement in diabetics // Intern J Diabetes Mellitus. 2010. № 2. P. 158–164 / Al Mubarak S, Rass MA, Alsuwyyed A, Al Zoman K, Al So-hail A, Sobki A. A new paradigm between mechanical scaling and root planing combined with adjunctive chemotherapy for glycated hemoglobin improvement in diabetics. Intern J Diabetes Mellitus. 2010;2:158–64.

11. Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: When will the puzzle be complete? // J Clin Periodontol. 2007. №34. С. 913–916 / Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: When will the puzzle be complete? J Clin Periodontol. 2007;34:913–6.

12. Van Winkelhoff A.J., Winkel E.G. Antibiotics in periodontics: right or wrong? // J. Periodontol. 2009. Vol. 80, N.10. P. 1555–1558 / Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Antibiotics in periodontics: right or wrong? J. Periodontol. 2009;80(10):1555–8.

Библиографическая ссылка:

Шевкунова Н.А., Исакова Л.С., Головатенко О.В. Использование ПЦР диагностики у больных с эндокринной патологией в ортопедической стоматологии // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 63–66. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-63-66.

Bibliographic reference:

Shevkunova NA, Isakova LS, Golovatenko OV. Ispol'zovanie PTsR diagnostiki u bol'nykh s endokrinnoy patologiyey v ortopedicheskoy stomatologii [Use of PCR diagnosis in patients with endocrine pathology in orthopedic dentistry]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:63–66. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-63-66. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 616-71:612.1

DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-67-71

КОМПЛЕКС ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ, НЕРВНОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ ПРИ ПОСТУРАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

А.А. АНИСИМОВ^{*,**}, А.В. БЕЛОВ^{*}, Т.В. НОВИКОВА^{*}, Т.В. СЕРГЕЕВ^{*,**}, Н.Б. СУВОРОВ^{*}, А.В. ШАБРОВ^{*}

^{*}Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия, e-mail: ecophys@iemsph.ru

^{**}Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», ул. Профессора Попова, д. 5, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия, e-mail: aaanisimov@etu.ru

Аннотация. Изучение реакций сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при проведении пассивных динамических постуральных нагрузок важно для развития физиологии, медицинской диагностики и реабилитации. Для этого требуется обеспечение регистрации и анализа соответствующих физиологических показателей синхронно с перемещениями тела испытуемых (пациентов). **Цель исследований** – разработка комплекса инструментальных средств для регистрации основных показателей указанных систем при постуральных воздействиях в режиме реального времени. При этом параметры центральной гемодинамики должны регистрироваться как поударные значения. **Материалы и методы исследования.** Постуральные нагрузки обеспечивает стол с управляемым подвижным ложем и зафиксированным на нём человеком; комплекс инструментальных аппаратно-программных средств обеспечивает непрерывную в режиме реального времени регистрацию физиологических показателей (ударный объем, общее периферическое сопротивление, систолическое, диастолическое артериальное давление, параметры вариабельности сердечного ритма, время распространения пульсовой волны, данные о быстрых поверхностных температурных осцилляциях, частота и продолжительность дыхательных циклов и др.), синхронизированную с контролем положения испытуемого в пространстве. Используются методы ЭКГ, ЭЭГ, реографии, пульсоксиметрии, разгруженной артерии и др. Информация о состоянии испытуемого имеет непрерывный характер и привязана к координатам тела в пространстве. **Заключение.** Разработанный инструментальный комплекс сможет послужить основой для разработки новых методов функциональной диагностики, профессионального отбора и реабилитации.

Ключевые слова: физиологические показатели, инструментальные средства, аппаратно-программный комплекс, пассивно-динамическая ориентация человека, функциональное состояние.

A SET OF TOOLS FOR RECORDING THE PARAMETERS OF CARDIOVASCULAR, NERVOUS AND RESPIRATORY SYSTEMS DURING POSTURAL LOADS

A.A. ANISIMOV^{*,**}, A.V. BELOV^{*}, T.V. NOVIKOVA^{*}, T.V. SERGEEV^{*,**}, N.B. SUVOROV^{*}, A.V. SHABROV^{*}

^{*}Federal State Budget Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», Acad. Pavlov Str. 12, St. Petersburg, 197376, Russia, e-mail: ecophys@iemsph.ru

^{**}Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Prof. Popov Str. 5, St. Petersburg, 197376, Russia, e-mail: aaanisimov@etu.ru

Abstract. Studying the reactions of cardiovascular, nervous and respiratory systems during postural loads is important for the future development of physiology, medical diagnostics and rehabilitation. This requires provision of passive dynamic postural loads and synchronous registration and analysis of corresponding physiological indices and movement-orientation of the subjects (patients). **The research purpose** is to develop a complex of instrumental means for registration of system indices of the mentioned systems during postural loads in real time mode. In this case, central hemodynamic indices should be recorded as beat-to-beat values. **Materials and methods:** postural loads are provided by the table with controllable moving bed, with a person fixed on it; the complex of instrumental hardware-software ensures continuous real-time recording of physiological indices (stroke volume, total peripheral resistance, systolic and diastolic blood pressure, HRV parameters, pulse wave propagation time, data on fast surface temperature oscillations, respiratory cycles frequency and duration, etc.). Methods of ECG, EEG, rheography, pulse oximetry, unloaded artery, etc. are used. The information about the subject's condition is continuous and synchronized with the coordinates of the body in space. **Conclusions:** The developed instrumental complex can serve as a basis for the development of new methods of functional diagnostics, professional selection and rehabilitation.

Keywords: physiological indicators, instrumental methods, hardware-software complex, passive-dynamic orientation, functional state.

Введение. Необходимость и перспективы изучения реакций сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при проведении *постуральных нагрузок* (ПН) рассматриваются в физиологическом [10], диагностическом [14], терапевтическом [5] и реабилитационном [15] аспектах, в том числе, для систем с биологической обратной связью [6]. Во всех этих случаях требуется обеспечение пассивных динамических ПН (перемещения-ориентация испытуемых) с синхронной регистрацией и анализом соответствующих основных физиологических показателей.

Ранее авторами была разработана *биотехническая система* (БТС), позволяющая моделировать некоторые виды пассивных, не зависящих от человека, орто-, антиортостатических и более сложных движений (*постуральных воздействий* – ПВ), которые имеют место в реальной профессиональной деятельности человека в кабине пилота, на борту корабля и т.д. [7]. Для комплексной оценки функционального состояния испытуемых (пациентов) в режиме реального времени и возможности принятия обоснованного решения об изменении траектории, снижении скорости, углов наклона, либо о прекращении воздействия в разработанной системе были предусмотрены блок регистрации физиологических параметров испытуемого и положения его в пространстве и блок контроля физиологического состояния испытуемого и принятия решения об остановке или прекращении процедуры ПВ. Отметим основное преимущество использования ПН: в отличие от фармакологических проб заключается в отсутствии дополнительной лекарственной нагрузки, в отличие от дыхательных и иных упражнений – в том, что от испытуемого не требуется никаких действий, а значит результат исследования не зависит от его мотивации или способностей.

Целью исследования является разработка комплекса инструментальных средств для регистрации системных показателей сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при *постуральных воздействиях* в режиме реального времени. Показатели центральной гемодинамики должны регистрироваться как поударные значения. При этом БТС должна обеспечить безопасность процедуры за счёт непрерывного контроля основных физиологических функций и принятия соответствующего решения.

Материалы и методы исследования. Для осуществления *постуральных воздействий* использовался управляемый при помощи персонального компьютера поворотный стол (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12256, сертификат соответствия ГОСТ Р № РОСС RU.HM35H00067), обеспечивающий ориентацию человека в пространстве с различной угловой скоростью относительно трёх осей [4]. Поворотный стол изготовлен АО «ГОЗ Обуховский завод» (Санкт-Петербург, Россия).

Поскольку при колебательных ПН (антиортостатических наклонах) происходит перемещение жидкостных сред организма, что влияет и на гемодинамику головного мозга и отражается в ритмической структуре ЭЭГ, в частности, это проявляется изменением мощности тета-волн во фронтальных отведениях [11]. Несмотря на растущее количество доказательств связи между биоэлектрической активностью мозга и свойствами мозгового кровотока, их истинная природа все еще остается неопределенной. Изучение связи электрофизиологических проявлений и параметров мозгового кровотока при ПВ путём комбинирования методов ЭЭГ и *реоэнцефалографии* (РЭГ) может открыть новый путь для оценки способности испытуемого к адаптации, разработки современных, основанных на информационных технологиях методов диагностики и немедикаментозного воздействия.

Постуральные нагрузки оказывают выраженное действие на функционирование системы внешнего дыхания [1]. Происходит изменение и механических характеристик дыхательного аппарата, в том числе, соотношений легочных объёмов. Особенности реакции вызывает антиортостатическая проба, это, в частности, снижение дыхательного объема, минутной вентиляции легких, повышение сопротивления дыханию, что связано увеличением механической нагрузки на дыхательную систему.

Таким образом, чтобы комплексно оценить реакцию организма и, в частности, сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем на *постуральные нагрузки*, требуется использовать специальный инструментальный с регистрацией и анализом целого ряда физиологических показателей, регистрируемых синхронно с изменением положения тела испытуемого. При этом полный список регистрируемых и расчётных физиологических параметров определяет основную цель конкретного исследования.

Первая группа показателей связана с процессами в сердечно-сосудистой системе и с исследованием системной гемодинамики при ПН. Выбор приборов для измерения системных показателей сердечно-сосудистой системы сделан в пользу устройств, использующих способы поударной регистрации значений. Это определяется тем, что гемодинамическое состояние формируется при каждом ударе сердца (значения «beat-to-beat»): у здорового человека от одного кардиоцикла к другому, то есть с каждым сердечным выбросом, меняются значения ударного объема крови, *артериального давления* (АД), *частоты сердечных сокращений* (ЧСС), *общего периферического сопротивления сосудов* (ОПСС), *ударного индекса* (УИ) [1]. Необходимо отметить, что у здоровых и у больных людей вариабельность значений указанных показателей в покое отличается, в частности *вариабельность сердечного ритма* (ВСР), как правило, у больных людей снижена. При этом такие показатели как систолическое, диастолическое и *среднее арте-*

риальное давление ($AD_{ср}$), минутный ударный объем, общее периферическое сопротивление, полученные как средние «минутные» значения, очевидно дают представление о гемодинамике, лишь как о «минутном» процессе, теряя информацию о пульсовых колебаниях указанных показателей.

В результате в первую группу вошли следующие показатели для оценки гемодинамики: УИ, $AD_{ср}$ и ЧСС. Для получения значений этих показателей регистрируются следующие физиологические сигналы (в режиме поударного измерения):

- систолическое и диастолическое артериальное давление, мм. рт. ст.;
- ударный объем крови (УОК), значение ударного (систолического) объема левого желудочка, мл;
- кардиоритмограмма (КРГ), уд./мин;
- синхронно регистрируется электрокардиограмма с одного стандартного отведения, мВ.

В качестве дополнительных источников информации о состоянии сердечно-сосудистой системы используются данные о времени распространения пульсовой волны (ВРПВ), связанные с эластичностью сосудов [2,9], и данные о быстрых поверхностных температурных осцилляциях [13], связанные с процессами регуляции микроциркуляции крови.

Для регистрации значений УОК в условиях проведения ПН необходим воспроизводимый, при этом простой с точки зрения технической реализации и методики проведения эксперимента метод исследования, осуществляемый при помощи медицинских измерительных устройств, управляемых от персонального компьютера. Ни один из ныне применяемых методов измерения сердечного выброса, за исключением ультразвуковых (УЗ), не удовлетворяют в полной мере указанным требованиям. Но УЗ методы, для реализации которых требуется специализированное дорогостоящее оборудование и подготовленный медицинский персонал, не могут быть применены во время процедуры ПН ввиду ряда принципиальных причин и ограничений.

Единственной альтернативой остаётся метод интегральной реографии. Современная реокардиография, использующая сложные математические алгоритмы для моделирования физиологических процессов и обработки данных, даёт достаточно точные показатели величины сердечного выброса. Основной проблемой при этом остаётся тот факт, что стандартные реографы производятся в виде самостоятельных устройств, поэтому их интеграция в единую систему регистрации данных становится непростой задачей.

Для нейрофизиологической оценки применялась электроэнцефалограмма (вторая группа показателей).

Третья группа показателей связана с параметрами выдыхаемого воздуха. Она включает оценку частоты и продолжительности дыхательных циклов, соотношения продолжительности вдоха и выдоха, анализ концентрации кислорода O_2 и углекислого газа CO_2 в выдыхаемом воздухе во время, до и после ПВ [3].

Результаты и их обсуждение. Для совместной оценки реакций организма человека (сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем) на поустуральные нагрузки был разработан комплекс инструментальных средств, обеспечивающий регистрацию, обработку и анализ показателей сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при поустуральных воздействиях (рис. 1).

Структурная схема всего измерительного комплекса состоит из следующих блоков: управляемый исследователем или по программе при помощи персонального компьютера (ПК3) стол-вертикализатор, на котором надёжно фиксируется испытуемый, оборудование для регистрации физиологических сигналов, состоящее из макета собственной разработки для синхронной регистрации сигналов пульсовой волны, электрокардиограммы и температурных осцилляций, а также набора сертифицированных устройств для регистрации физиологических сигналов – непрерывной (поударной) кривой артериального давления (спироартериокардиоритмограф), сердечного выброса (реограф) и ЭЭГ сигнала (беспроводной электроэнцефалограф Мицар-ЭЭГ).

Структурная схема макета для регистрации пульсовой волны, ЭКГ и температурных осцилляций приведена на рис. 2. Канал регистрации ЭКГ-сигнала с одного стандартного отведения был разработан на основе микросхемы аналогового интерфейса медицинского назначения AD8232. Отличительной особенностью этой микросхемы является установленный на входе инструментальный усилитель, созданный на основе двух согласованных транскондуктивных операционных усилителей, которые позволяют значительно повысить коэффициент подавления синфазной помехи. Кроме того, за счёт применения данной схемы обеспечивается подавление постоянной составляющей входного сигнала, что позволяет достичь высокого коэффициента усиления даже при наличии высокого уровня постоянной составляющей (до ± 300 мВ). Отдельный операционный усилитель позволяет формировать сигнал активной земли, предназначенный для улучшения помехозащищённости всей схемы. Преобразование аналогового ЭКГ сигнала в цифровой вид осуществляется с помощью сигма-дельта АЦП ADS1220 (24 бита, SPI интерфейс, частота дискретизации до 2 кГц).

Основа для канала регистрации пульсовой волны – микросхема MAX30102. Это интегральное решение, объединяющее в одном корпусе оптический датчик, схему предобработки сигнала (дифференциальный трансимпедансный усилитель) и аналого-цифровой преобразователь (сигма-дельта АЦП с разрешением 18 бит). Разработана оригинальная конструкция для датчика пульсовой волны – плата с микросхемой MAX30102, встроенная в корпус, изготовленный при помощи технологий 3D-печати из эластичного материала, что позволяет надёжно фиксировать датчик на пальце испытуемого. Сигнал в цифровом виде передаётся на управляющий микро-

контроллер с помощью последовательного I^2C интерфейса, встроенного в блок управления микросхемы. В отличие от стандартных устройств для регистрации пульсовой волны, по кабелю пациента передаётся цифровой, а не аналоговый, сигнал, мало подверженный помехам, которые неизбежно возникают во время изменения положения тела испытуемого и работы самого стола.

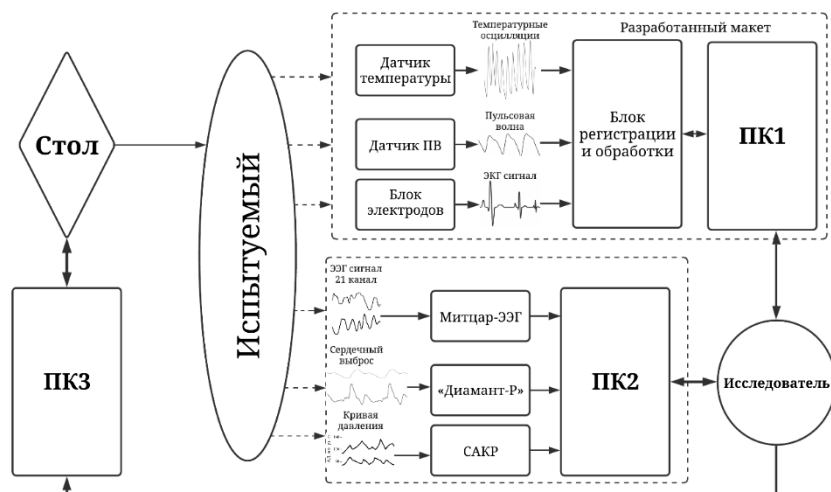


Рис. 1. Структурная схема комплекса для регистрации реакций сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем на постуральные нагрузки

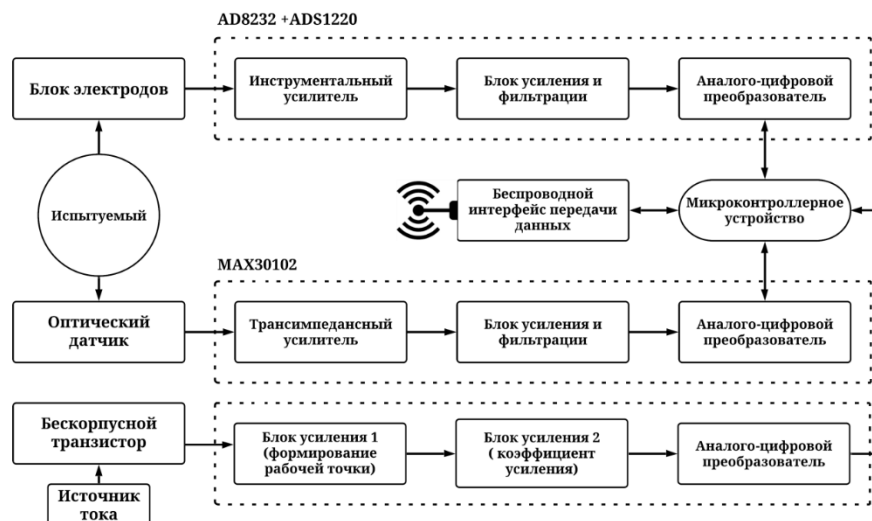


Рис. 2. Структурная схема устройства для синхронной регистрации сигналов пульсовой волны, электрокардиограммы и температурных осцилляций

Для регистрации кривой артериального давления используется прибор, известный как спироартериокардиоритмограф (Инкарт, Санкт-Петербург), работающий на основе метода разгруженной артерии [8]. Устройства для поударного измерения артериального давления являются весьма редкими, ввиду достаточно сложной аппаратной реализации. Известно, что стандартные фотоплетизмографы могут измерять изменения объема крови в пальцах, оценивая часть потока излучения, прошедшего или от-

раженного от исследуемого участка. Эти изменения объема должны быть преобразованы в давление из-за нелинейности эластичных стенок артерий, а также неэластичных участков гладких мышц пальцевой артерии. Метод заключается в разгрузке артериальной стенки для линеаризации этого явления с помощью противоположно направленного давления, сравнимого с уровнем давления внутри артерии.

Таким образом, объем крови поддерживается постоянным путем применения соответствующего внешнего давления, которое напрямую соответствует измеряемому артериальному давлению.

Для получения референсных значений давления использовались сертифицированные манжетные тонометры *QardioArm* (на оба плеча). Эти тонометры имеют возможность удалённого управления и передачи данных по *Bluetooth*-каналу. Всё управление, сохранение и передача данных производится при помощи смартфона, что избавляет исследователя от необходимости записывать полученные результаты вручную. Запись показателей церебральной гемодинамики проводилась с помощью 4-канального частотного реоэнцефалографа «Диамант-Р» со встроенным программным обеспечением (Диамант, Санкт-Петербург). Для записи ЭЭГ использовался беспроводной электроэнцефалограф «Мицар-ЭЭГ/*SmartBCI*». Он состоял из шлема с 16 предустановленными гелевыми электродами и беспроводного регистрирующего устройства на 32 канала (Мицар, Санкт-Петербург).

В дальнейшем требуется более глубокая интеграция всех составляющих комплекса,

как в части регистрации и обработки, так и в части сохранения и анализа данных с учётом их использования в управлении движением стола. Эту задачу планируется решить за счёт разработки собственных дополнительных блоков и модернизации стандартного оборудования.

Заключение. Разработан комплекс инструментальных средств для регистрации системных показателей сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при постуральных воздействиях в режи-

ме реального времени. Комплекс позволяет изучать влияние сложных динамических постральных воздействий на организм человека с учётом их многофакторности при синхронной и достаточно длительной регистрации физиологических параметров указанных систем. Обеспечивается непрерывное наблюдение за состоянием испытуемого и его положением в пространстве, благодаря чему возможно изучение физиологических реакций и механизмов сердечно-сосудистой, центральной и автономной нервной систем, частотных параметров и состава выдыхаемого воздуха на сложные последовательные, периодические изменения положения тела человека относительно вектора силы тяжести.

Полученный комплекс сможет послужить основой для разработки новых методов функциональной диагностики, профессионального отбора и реабилитации, в том числе в спортивной медицине.

Литература / References

1. Антонов А.А. Гемодинамические аспекты гипертонической болезни // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2006. № 4. С. 210–215 / Antonov AA. Gemodinamicheskie aspekty gipertonicheskoy bolezni [Hemodynamic aspects of hypertension]. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey. 2006;4:210–5. Russian.
2. Гарамян Б.Г., Гриневич А.А., Хадарцев А.А., Чемерис Н.К. Сравнительный анализ контурного и фазового подходов к оценке времени прохождения пульсовой волны // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 92–98. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708 / Garamyan BG, Grinevich AA, Khadartsev AA, Chemeris NK. Sravnitel'nyy analiz konturnogo i fazovogo podkhodov k otsenke vremeni prokhozheniya pul'sovoy volny [Comparative analysis of contour and phase approaches to estimating the time of passage of the pulse wave]. Journal of New Medical Technologies. 2020;3:92–98. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708. Russian.
3. Кузьмин А.Г., Титов Ю.А., Суворов Н.Б., Куропатенко М.В. Масс-спектрометрические исследования динамики состава выдыхаемого воздуха в процессе динамических постральных воздействий // Научное приборостроение. 2020. № 4. С. 84–93 / Kuz'min AG, Titov YuA, Suvorov NB, Kuropatenko MV. Mass-spektrometriicheskie issledovaniya dinamiki sostava vydykhaemogo vozdukh v protsesse dinamicheskikh postural'nykh vozdeystviy [Mass-spectrometric studies of the dynamics of the composition of exhaled air in the process of dynamic postural influences]. Nauchnoe priborostroenie. 2020;4:84–93. Russian.
4. Подвязников М.Л., Новиков А.А., Толкачев П.И., Виктор О.А., Божок С.Б., Толкачев Н.П. Автоматизированный комплекс динамического позиционирования человека в гравитационном поле // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. 2020. № 5. С. 483–490 / Podvyaznikov ML, Novikov AA, Tolkachev PI, Viktorov OA, Bozhokin SV, Tolkachev NP. Avtomatizirovanny kompleks dinamicheskogo pozitsionirovaniya cheloveka v gravitatsionnom pole [Automated complex for dynamic positioning of a person in a gravitational field]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Pribo-rostroenie. 2020;5:483–90. Russian.
5. Пристром А.М., Олиферко Н.П., Волкова Е.В., Левощкая И.В., Серегин С.В. Опыт клинического использования медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента» с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью // Медицинские новости. 2019. №11. С. 34–37 / Pristrom AM, Olfierko NP, Volkova EV, Levotskaya IV, Seregin SV. Opyt klinicheskogo ispol'zovaniya meditsinskogo izdeliya «Stol inversionnyy dlya lechebnogo vozdeystviya na patsienta» s arterial'noy gipertenziei i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Experience in the clinical use of the medical product "Inversion

table for therapeutic effects on the patient" with arterial hypertension and chronic heart failure]. Meditsinskie novosti. 2019;11:34–7. Russian.

6. Суворов Н.Б., Сергеев Т.В., Ярмош И.В. Физиологические основы кардиореспираторного биоуправления колебательной постральной нагрузкой // Медицинский академический журнал. 2018. №2. С. 78–88 / Suvorov NB, Sergeev TV, Yarmosh IV. Fiziologicheskie osnovy kardiorespiratornogo bioupravleniya kolebatel'noy postural'noy nagruzkoy [Physiological basis of cardiorespiratory biofeedback of oscillatory postural load]. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2018;2:78–88. Russian.

7. Шабров А.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Белов А.В., Кулябин К.Г., Тихоненкова О.В. Биотехническая система для моделирования пассивно-динамической ориентации человека в пространстве // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 87–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16726 / Shabrov AV, Sergeev TV, Suvorov NB, Belov AV, Kuliabin KG, Tikhonenkova OV. Biotekhnicheskaya sistema dlya modelirovaniya pas-sivno-dinamicheskoy orientatsii cheloveka v prostranstve [Bioengineering system for modeling of passive-dynamic human orientation in space]. Journal of New Medical Technologies. 2020; 4:87–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16726. Russian.

8. Шубик Ю.В., Пивоваров В.В., Зайцев Г.К., Корнеев А.Б., Тихоненко В.М., Кормилицын А.Ю., Гордеева М.В., Берман М.В., Лобов Г.И., Бондарев С.А., Усов А.А. Измерение артериального давления на каждом ударе сердца при фибрилляции предсердий: новый шаг к персонализации лечения пациента // Вестник аритмологии. 2021. №28. С. 23–32 / Shubik YuV, Pivovarov VV, Zaytsev GK, Korneev AB, Tikhonenko VM, Kormilitsyn AYU, Gordeeva MV, Berman MV, Lobov GI, Bondarev SA, Usov AA. Izmerenie arterial'nogo davleniya na kazhdom udare serdtsa pri fibrillyatsii predserdiy: novyy shag k personaliza-tsii lecheniya patsienta [Measurement of blood pressure at every heartbeat in atrial fibrillation: a new step towards personalized patient care]. Vestnik aritmologii. 2021;28:23–32. Russian.

9. Block R.C., Yavarimanes M., Natarajan K. Conventional pulse transit times as markers of blood pressure changes in humans // Scientific Reports. 2020. №10. P. 1–9 / Block RC, Yavarimanes M, Natarajan K. Conventional pulse transit times as markers of blood pressure changes in humans. Scientific Reports. 2020;10:1–9.

10. Bozhokin S.V., Lesovab E.M., Samoilov V.O., Barantseva K.A. Nonstationary Heart Rate Variability during the Head-Down Tilt Test // Biophysics. 2020. № 65 (1). P. 151–158 / Bozhokin SV, Lesovab EM, Samoilov VO, Barantseva KA. Nonstationary Heart Rate Variability during the Head-Down Tilt Test. Biophysics. 2020;65(1):151–8.

11. Brauns K, Friedl-Werner A, Maggioni M.A., Gunga H.C., Stahn A.C. Head-Down Tilt Position, but Not the Duration of Bed Rest Affects Resting State Electrocardiac Activity // Frontiers in Physiology. 2021. №12. P. 1–12 / Brauns K, Friedl-Werner A, Maggioni MA, Gunga HC, Stahn AC. Head-Down Tilt Position, but Not the Duration of Bed Rest Affects Resting State Electrocardiac Activity. Frontiers in Physiology. 2021;12:1–12.

12. Mandal S, Pipraiya R, Sinha B. Cardiovascular dynamics among differently trained individuals during simulated microgravity exposure in the form of head-down tilt // Indian Journal of Aerospace Medicine. 2020. №64 (2). P. 76–81 / Mandal S, Pipraiya R, Sinha B. Cardiovascular dynamics among differently trained individuals during simulated microgravity exposure in the form of head-down tilt. Indian Journal of Aerospace Medicine. 2020;64(2):76–81.

13. Suvorov N.B., Belov A.V., Kuliabin K.G., Anisimov A.A., Sergeev T.V., Markelov O.A. High Precision Human Skin Temperature Fluctuations Measuring Instrument // Sensors. 2021. №21 (12). P. 4101 / Suvorov NB, Belov AV, Kuliabin KG, Anisimov AA, Sergeev TV, Markelov OA. High Precision Human Skin Temperature Fluctuations Measuring Instrument. Sensors. 2021;21(12):4101.

14. Teodorovich N., Swissa M. Tilt table test today – state of the art // World Journal of Cardiology. 2016. №3. P. 277–282 / Teodorovich N, Swissa M. Tilt table test today – state of the art. World Journal of Cardiology. 2016;3:277–82.

15. Wayne O. Adkisson, David G. Benditt. Head-up Tilt Table Testing. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (Seventh Edition). Holland: Elsevier, 2018. P. 650–637 / Wayne O Adkisson, David G. Benditt. Head-up Tilt Table Testing. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (Seventh Edition). Holland: Elsevier; 2018.

Библиографическая ссылка:

Анисимов А.А., Белов А.В., Новикова Т.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Шабров А.В. Комплекс инструментальных средств для регистрации показателей сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при постральных воздействиях // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 67–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-67-71.

Bibliographic reference:

Anisimov AA, Belov AV, Novikova TV, Sergeev TV, Suvorov NB, Shabrov AV. Kompleks instrumental'nykh sredstv dlya registratsii pokazateley serdechno-sosudistoy, nervnoy i dykhatel'noy sistem pri postural'nykh vozdeystviyakh [A set of tools for recording the parameters of cardiovascular, nervous and respiratory systems during postural loads]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:67–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-67-71. Russian.

ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ УЧАЩИХСЯ ВЫПУСКНЫХ КЛАССОВ ГОРОДА НИЖНЕГО НОВГОРОДА

И.В. БОЧАРИН^{*,**}, А.К. МАРТУСЕВИЧ^{*,**,*}, М.С. ГУРЬЯНОВ^{*}, А.А. ГРАЧЕВА^{*}

^{*}ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия

^{**}ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», пр. Гагарина, д. 97, г. Нижний Новгород, 603107, Россия

^{***}ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, пр. Гагарина, д. 23, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Аннотация. Целью исследования в данной работе послужил мониторинг состояния параметров гемодинамики учащихся выпускных классов города Нижнего Новгорода в состоянии физиологического покоя. **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено с применением программно-аппаратного комплекса для спортивного тестирования марки «MedicalSoft» (вариант MS FIT «Pro»), в котором контингент испытуемых составили 75 учащихся 11 класса ГБОУ «Лицей-интернат «Центр одаренных детей» города Нижнего Новгорода. Для мониторинга использовали параметры, визуализированные аппаратным комплексом. Оценка и анализ данных осуществляли путем сопоставления с представленными разработчиками программно-аппаратного комплекса возрастными нормативами. Статистическую обработку результатов обследования осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. **Результаты и их обсуждение.** Отмечено более высокие значения артериального давления, ударного объема и сердечного выброса у юношей, а также индикатора ЧСС, зафиксированного на границе тенденции к тахикардии. У девушек был зафиксирован высоковариабельный кардиоритм, а также меньший объем кровеносных сосудов и более низкий тонус артериол. В то же время у девушек наблюдается преобладание парасимпатической регуляции ритма сердца. Параметр микроциркуляции у девушек незначительно превышает показатель юношей, что может иметь компенсаторное значение. **Заключение.** На основании анализа параметров установлено, что юноши обладают более выраженными адаптационными резервами сердечно-сосудистой системы относительно девушек.

Ключевые слова: гемодинамика, система спортивного тестирования, сердечный ритм, адаптационные резервы, школьники.

ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC PARAMETERS OF HIGH SCHOOL STUDENTS OF THE CITY OF NIZHNY NOVGOROD

I.V. BOCHARIN^{*,**}, A.K. MARTUSEVICH^{*,**,*}, M.S. GURYANOV^{*}, A.A. GRACHEVA^{*}

^{*}Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

^{**}Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Gagarin Av., 97, Nizhny Novgorod, 603107, Russia

^{***}Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Gagarin Av., 23, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract. The research purpose was to monitor the state of hemodynamic parameters of high school students in Nizhny Novgorod in a state of physiological rest. **Material and methods.** The study was conducted using a software and hardware complex for sports testing of the brand "MedicalSoft" (MS FIT "Pro" variant), in which the contingent of subjects consisted of 75 students of the 11th grade of the Lyceum Boarding School "Center for Gifted Children" of Nizhny Novgorod. The parameters visualized by the hardware complex were used for monitoring. The evaluation and analysis of the data was carried out by comparing with the standards presented by the developers of the software and hardware complex. Statistical processing of the survey results was carried out using the Statistica 6.0 software package. **Results and its discussion.** Higher values of blood pressure, stroke volume and cardiac output were noted in young men, as well as the heart rate indicator recorded at the border of the tendency to tachycardia. The girls had a highly variable cardiorhythm, as well as a smaller volume of blood vessels and a lower tone of arterioles. At the same time, girls have a predominance of parasympathetic regulation of the heart rhythm. The microcirculation parameter in girls slightly exceeds that of boys, which may have a compensatory value. **Conclusions.** It was found that young men have more pronounced adaptive reserves of the cardiovascular system relative to girls.

Keywords: hemodynamics, sports testing system, heart rate, adaptive reserves, school students.

Введение. В настоящее время сохранению и укреплению здоровья детей различного возраста уделяется значительное внимание на государственном уровне. Наиболее обширным по численности и генетерогенности контингентом детей являются школьники, проходящие в течение учебы сразу несколько возрастных периодов. На всем протяжении периода их обучения принципиальное значение имеет оценка функционального состояния организма детей, которые служат базисом для управления здоровьем

школьников и оптимизации режимов двигательной активности учащихся [1,3,6]. Также необходимо систематически проводить комплексный мониторинг состояния организма у учащихся разных возрастов, в том числе у выпускников [8,9,11]. Это позволяет осуществлять профилактические мероприятия, направленные на выявление донозологических состояний и ранних признаков патологии у школьников как младшего, так и среднего звена [1,2,7,12]. Подобные нару-

шения могут быть обнаружены в различных функциональных системах и органах, в том числе на уровне системной и локальной гемодинамики [5,6,15]. Одним из комплексов, позволяющих проводить аппаратную диагностику адаптационных резервов организма, в том числе сердечно-сосудистой системы, является программно-аппаратный комплекс спортивного тестирования линии «MedicalSoft». Он обеспечивает возможность проведения комплексного неинвазивного мониторинга широкого спектра параметров, включающих статистический и спектральный анализ вариабельности сердечного ритма, оценку сатурации, артериальной жесткости, состояния микроциркуляторного русла и т.д. [3,10,13]. В настоящее время учащиеся выпускных классов школ демонстрируют негативную тенденцию по возникновению заболеваний кардиоваскулярного профиля, ассоциированную с высокой загруженностью учебными дисциплинами и нахождением в состоянии психоэмоционального стресса [13-15], в связи с чем оценка их адаптационного потенциала по стандартным гемодинамическим параметрам является актуальной.

Цель исследования – мониторинг состояния параметров гемодинамики учащихся старших классов города Нижнего Новгорода в состоянии физиологического покоя.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования использовался программно-аппаратный комплекс спортивного тестирования линии «MedicalSoft» (вариант «MS FIT Professional»), разработанный и выпускающийся компанией «MedicalSoft» (Россия, г. Москва) [2,3], у которого имеется две версии: стационарная и портативная, позволяющая компактно разместить систему в специальном чемоданчике и перемещаться с ним в любое местоположение для проведения исследований. Нами была использована портативная версия прибора, включающая в себя платформы из нержавеющей стали, на которые ставятся ладони рук и стопы ног, электроды, центральный блок управления и датчик пульсоксиметра. Система во время тестирования использует 4 основные технологии: биоимедансный анализ состава тела, гальваническая реакция кожи, анализ вариабельности сердечного ритма и цифровой анализ пульсовой волны, затем прибор визуализирует кросс-анализ, позволяющий оценить функциональное состояние организма, в том числе состояние гемодинамических индикаторов.

В исследование было включено 75 учащихся выпускного класса (возраст – 16-17 лет), обучающихся в ГБОУ «Лицей-интернат «Центр одаренных детей» г. Нижнего Новгорода. При этом 42 участника эксперимента были юношами, а 33 испытуемых – девушками. Тестирование организма школьников проводилось в середине учебного дня, свободного от контрольных, проверочных работ и экзаменов. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) производили по

стандартному протоколу. Мониторинг адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы производили на основании основных первичных гемодинамических показателей (уровень артериального давления, частота пульса), а также расчетных критериев (ударный объем, сердечный выброс и др.). Кроме того, определяли классические статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также состояние микроциркуляции исследовали путем подсчета соответствующего интегрального критерия. Оценку и анализ данных осуществляли путем сопоставления с представленными разработчиками программно-аппаратного комплекса возрастными нормативами.

Статистическую обработку результатов обследования осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Анализ параметров гемодинамики позволил наблюдать комплексную картину состояния сердечно-сосудистой системы учащихся лицей, а также визуализировать особенности работы сердечно-сосудистой системы, в соответствии с гендерным признаком.

В процессе измерения артериального давления установлено, что рассматриваемый показатель не определяется в границах возрастного норматива, причем юноши демонстрируют значение более высокого параметра относительно девушек (табл.).

Таблица

Основные гемодинамические показатели у выпускников с учетом их пола ($M \pm \sigma$)

Параметр	Юноши	Девушки	Возрастной норматив
Систолическое давление, мм.рт.ст.	125,8 $\pm$ 2,94	122,4 $\pm$ 2,94	110-140
Диастолическое давление, мм.рт.ст.	79,5 $\pm$ 2,91	77,4 $\pm$ 2,91	75-90
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	77,1 $\pm$ 2,72	69,1 $\pm$ 2,72*	70-90
Ударный объем, мл	76,9 $\pm$ 1,97	68,6 $\pm$ 1,97*	60-90
Сердечный выброс, л/мин	5,8 $\pm$ 0,19	5,1 $\pm$ 0,19*	более 4,5
Общее периферическое сопротивление, усл.ед.	1158,9 $\pm$ 35,42	1299,5 $\pm$ 35,42*	менее 1300
pNN50, %	40,92 $\pm$ 1,07	53,08 $\pm$ 1,07*	10-29
SDNN, мсек	55,91	57,87	40-80
SpO2, %	98,0	98,3	95-100
Спектральный индекс вегетативного равновесия (LF/HF), усл.ед.	1,21 $\pm$ 0,08	1,0 $\pm$ 0,08*	менее 2,0
Артериальная жесткость, баллы	9,10 $\pm$ 0,12	10,00 $\pm$ 0,12*	8-10
Микроциркуляция, баллы	9,40 $\pm$ 0,18	9,72 $\pm$ 0,18	8-10

Примечание: «*» – статистическая значимость межгрупповых различий $p < 0,05$

Значение ЧСС зафиксировано выше у юношей относительно девушек ($p<0,05$), однако зафиксировано на уровне верхней границы возрастного норматива, что характеризует тенденции к умеренной тахикардии у данного контингента лиц. Уровень параметров, характеризующих насосную функцию сердца (ударный объем, сердечный выброс) не отличается от нормативных значений у представителей обеих групп испытуемых, однако у юношей данные показатели превышают таковые у девушек ($p<0,05$). Показатель *SDNN*, характеризующий стандартное отклонение величин *RR* – интервалов, в целом, находится в пределах нормы, но приближается к нижней границе нормативного диапазона.

Следует отметить и значение параметра *pNN50*, позволяющего оценить регуляцию кардиоритма, который наблюдался значительно выше возрастного норматива у обеих групп испытуемых, при чем у девушек показатель был зафиксирован значительно выше, чем у юношей ($p<0,05$), что позволяет охарактеризовать кардиоритм как высоковариабельный. Учитывая параметр *SDNN*, можно сделать вывод об увеличении регуляции ритма сердца парасимпатической нервной системой, отражающегося в усилении тонуса данного отдела вегетативной НС. *SpO2*, служащий индикатором наполнения гемоглобином артериальной крови, находится у учащихся в пределах нормы.

С учетом того обстоятельства, что в формирование текущего уровня артериального давления вносят вклад не только насосная функция миокарда, но и резистентность периферических сосудов, мониторировали соответствующий показатель – общее периферическое сопротивление. У представителей обеих групп изучаемый критерий визуализирован в пределах нормы, однако у девушек он зафиксирован в более высоком значении ($p<0,05$), что может свидетельствовать о меньшем объеме сосудов системного кровотока и сниженном артериальном тонусе у них. Это может быть сопряжено с нарастанием артериальной жесткости, указывающей на состояние стенки соответствующих сосудов. Следует отметить, что изучаемый показатель которой был зафиксирован у юношей на более низких значениях, чем у девушек ($p<0,05$).

Также, анализируя вариабельность сердечного ритма, нельзя не учитывать показатель вегетативного баланса, который определяется программными средствами комплекса на основании спектрального анализа сердечного ритма. Параметр незначительно снижен у обеих групп испытуемых, но в большей степени у девушек ($p<0,05$), указывая на большее преобладание парасимпатической регуляции у данного контингента лиц, что также сопряжено с результатами показателей *pNN50* и *SDNN*. Показатель интенсивности кожного кровотока, показанный в виде оценки микроциркуляции, у девушек незначительно превышает показатель юношей, что может иметь компенсаторное значение.

Заключение. Выполненный эксперимент позволил оценить состояние гемодинамики у школьников, обучающихся в выпускных классах школ г. Нижнего Новгорода. Отмечается, что юноши обладают более выраженными адаптационными резервами сердечно-сосудистой системы, чем девушки, однако у них наблюдается тенденция к умеренной тахикардии. Однако у девушек предполагается меньший тонус и объем артериол, о чем свидетельствует уровень общего периферического сопротивления сосудов, а также преобладание парасимпатических влияний на кардиоритм (по показателям *pNN50*, *SDNN* и соотношению мощностей спектра в диапазонах высоких и низких частот).

Исследование поддержано стипендией Президента Российской Федерации для аспирантов на 2021-2022 учебный год

Литература / References

1. Андрищенко Л.Б., Бодров И.М., Зайцев И.А., Буянова Т.В., Носов С.М. Диагностика функционального состояния населения разных возрастных групп на основе методики «ESTEK SYSTEM COMPLEX» // Теория и практика физической культуры. 2018. №9. С. 16–18 / Andriushchenko LB, Bodrov IM, Zajcev IA, Buyanova TV, Nosov SM. Diagnostika funkcional'nogo sostoyaniya naseleniya raznykh vozrastnykh grupp na osnove metodiki «ESTEK SYSTEM COMPLEX» [Diagnostics of the functional state of the population of different age groups based on the methodology "ESTEK SYSTEM COMPLEX"]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2018;9:16-18. Russian.
2. Аникина Т.А., Крылова А.В. Изменение показателей гемодинамики у школьников разного уровня половой зрелости в течение учебного года // Журнал фундаментальные исследования. 2014. № 3. С. 76–80 / Anikina TA, Krylova AV. Izmenenie pokazateley gemodinamiki u shkol'nikov raznogo urovnya polovoy zrelosti v techenie uchebnogo goda [Changes in hemodynamic parameters in schoolchildren of different levels of puberty during the academic year]. Zhurnal fundamental'nye issledovaniya. 2014;3:76-80. Russian.
3. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С. Оценка состояния гемодинамики студентов в зависимости от уровня их спортивной подготовки // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 6-2(96). С. 16–19 / Bocharin IV, Martusevich AK, Gur'yanov MS. Ocenka sostoyaniya gemodinamiki studentov v zavisimosti ot urovnya ih sportivnoy podgotovki [Assessment of the state of hemodynamics of students depending on the level of their athletic training]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2020;6-2(96):16-19 Russian.
4. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С. Результаты скринингового обследования состояния сердечно-сосудистой системы студенческой молодежи г. Нижнего Новгорода // International Journal of Medicine and Psychology. 2020. Т. 3, № 1. С. 118–121 / Bocharin IV, Martusevich AK, Gur'yanov MS. Rezul'taty skринingovogo ob sledovaniya sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy studentcheskoj molodezhi g. Nizhnego Novgoroda [Results of screening examination of the cardiovascular system of Nizhny Novgorod students]. International Journal of Medicine and Psychology. 2020;3(1):118-21. Russian.
5. Котельников С.А. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека. 2001. № 28(1). С. 130–143 / Kotelnikov SA. Variabel'nost' ritma serdca: predstavleniya o mekhanizmah [Heart rate variability: ideas about mechanisms]. Fiziologiya cheloveka. 2001;28(1):130-43. Russian.
6. Мартусевич А.К., Бочарин И.В., Гурьянов М.С., Мамонova С.Б. Особенности вариабельности сердечного ритма у студентов-спортсменов различного профиля // Медицинский альманах. 2020. № 3(81). С. 81–85 / Martusevich AK, Bocharin IV, Gur'yanov MS, Mamonova SB. Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma u studentov-sportsmenov razlichnogo profilya [Features of heart rate variability in student-athletes of various profiles]. Medicinskij al'manah. 2020;3(81):81-5. Russian.

7. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Жукова Н.Э. Адаптационные возможности сердца при интоксикации различной степени выраженности // Функциональная диагностика. 2011. № 2. С. 20–23 / Martusevich AK, Peretyagin SP, Zhukova NE. Adaptatsionnye vozmozhnosti serdca pri intoksikatsii razlichnoy stepeni vyrazhennosti [Adaptive capabilities of the heart with intoxication of varying severity]. Funktsional'naya diagnostika. 2011;2:20-3. Russian.

8. Михайлова Л.А., Кимяева С.И. Влияние двигательного режима на гемодинамические показатели старшеклассников, имеющих повышенные учебные нагрузки // Вестник новосибирского государственного педагогического университета. 2014. № 1(17). С. 42–48 / Mihajlova LA, Kimyaeva SI. Vliyanie dvigatel'nogo rezhima na gemodinamicheskie pokazateli starsheklassnikov, imeyushchih povyshennye uchebnye nagruzki [The influence of the motor regime on the hemodynamic parameters of high school students with increased academic loads]. Vestnik novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2014;1(17):42-8. Russian.

9. Михайлова Л.А. Показатели центральной гемодинамики и особенности регуляции сердечного ритма у старшеклассников // Человек. Спорт. Медицина. 2013. №13(4). С. 59–62 / Mihajlova LA. Pokazateli central'noj gemodinamiki i osobennosti regulyatsii serdechnogo ritma u starsheklassnikov [Indicators of central hemodynamics and features of regulation of heart rhythm in high school students]. Chelovek. Sport. Medicina. 2013;13(4):59-62. Russian.

10. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы // Физиология человека. 2001. № 27(6). С. 95–101 / Nozdrachev AD, Shcherbatykh YUV. Sovremennyye sposoby ocenki funktsional'nogo sostoyaniya avtonomnoy (vegetativnoy) nervnoy sistemy [Modern methods of assessing the functional state of the autonomous (autonomic) nervous system]. Fiziologiya cheloveka. 2001;27(6):95-101. Russian.

11. Сидтиков Ф.Г., Шайхелсламова М.В., Валеев И.Р. Влияние учебной нагрузки и условий производства на функциональное состояние симпатoadренальной системы и показатели регуляции сердечного ритма у девушек 17–18-летнего возраста // Физиология человека. 2001. № 27(5). С. 60–67 / Sidtikov FG, Shajhelslamova MV, Valeev IR. Vliyanie uchebnoy nagruzki i uslovij proizvodstva na funkcion-

al'noe sostoyanie simpatoadrenalovoy sistemy i pokazateli regulyatsii serdechnogo ritma u devushek 17-18-letnego vozrasta [The influence of training load and production conditions on the functional state of the sympathoadrenal system and heart rate regulation indicators in girls aged 17-18 years]. Fiziologiya cheloveka. 2001;27(5):60-7. Russian.

12. Щепалов В.А., Гурьянов М.С., Крохин Д.А., Дорошенко А.А. Результаты анализа антропометрических показателей с помощью биоимпедансного обследования студенток медицинского вуза на начальном этапе обучения // Вопросы педагогики. 2020. № 11-2. С. 391–394 / Shchepalov VA, Gur'yanov MS, Krohin DA, Doroshenko AA. Rezul'taty analiza antropometricheskikh pokazatelej s pomoshch'yu bioimpedansnogo obsledovaniya studentok medicinskogo vuza na nachal'nom etape obucheniya [The results of the analysis of anthropometric indicators using bioimpedance examination of medical university students at the initial stage of training]. Voprosy pedagogiki. 2020;11-2:391-4. Russian.

13. Cao J, Zhang L, Li J. Pubertal maturation and weight status are associated with dyslipidemia among children and adolescents in Northwest China // Sci. Rep. 2020. No. 10(1). P. 16344. DOI: 10.1038/s41598-020-73507-0 / Cao J, Zhang L, Li J. Pubertal maturation and weight status are associated with dyslipidemia among children and adolescents in Northwest China. Sci. Rep. 2020;10(1):16344. DOI: 10.1038/s41598-020-73507-0.

14. Londoño A.E, García F.A, Pérez O.V. Out-of-pocket expenditure for hypertension care: a population-based study in low-income urban Medellín, Colombia // Glob Health Action. 2020. No. 13(1). P. 806527. DOI: 10.1080/16549716.2020.1806527 / Londoño AE, García FA, Pérez OV. Out-of-pocket expenditure for hypertension care: a population-based study in low-income urban Medellín, Colombia. Glob Health Action. 2020;13(1):806527. DOI: 10.1080/16549716.2020.1806527.

15. Perkins S.E., Jelinek H.F., Al-Aubaidy H.A., de Jong B. Immediate and long term effects of endurance and high intensity interval exercise on linear and nonlinear heart rate variability // J. Sci. Med. Sport. 2017. No. 20(3). P. 312–316. DOI: 10.1016/j.jsams.2016.08.009 / Perkins SE, Jelinek HF, Al-Aubaidy HA, de Jong B. Immediate and long term effects of endurance and high intensity interval exercise on linear and nonlinear heart rate variability. J. Sci. Med. Sport. 2017;20(3):312-6. DOI: 10.1016/j.jsams.2016.08.009.

Библиографическая ссылка:

Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С., Грачева А.А. Оценка гемодинамических параметров учащихся выпускных классов города Нижнего Новгорода // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 72–75. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-72-75.

Bibliographic reference:

Bocharin IV, Martusevich AK, Guryanov MS, Gracheva AA. Otsenka gemodinamicheskikh parametrov uchashchikhsya vypusknikh klassov goroda Nizhnego Novgoroda [Assessment of hemodynamic parameters of high school students of the city of Nizhny Novgorod]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:72-75. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-72-75. Russian.

КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ТРЕВОГОЙ И ДЕПРЕССИЕЙ

Л.И. БАЮШКИНА^{*,**}, М.В. НАПРИЕНКО^{*,**}, Л.В. СМЕКАЛКИНА^{*}, Н.В. ЛАТЫШЕВА^{*,**}

^{*}Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. академика Александра Вейна, Старопетровский проезд, д. 10Б, г. Москва, 125130, Россия

^{**}Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9, г. Москва, 119435, Россия, e-mail: BaiushkinaLI@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – оценка влияния комплексного профилактического лечения хронической мигрени на сопутствующие психоэмоциональные нарушения. **Материалы и методы исследования.** Обследованы 97 человек, страдающих хронической мигренью. Было произведено неврологическое обследование, анализ дневников головной боли, анкетное тестирование. Основная группа пациентов получала комплексную терапию, включающую ботулинотерапию в сочетании с релаксационным тренингом. Контрольной группе пациентов назначалась ботулинотерапия согласно протоколу *PREEMPT* для хронической мигрени. Для анализа результатов, нами были выделены 2 подгруппы пациентов в зависимости от характера коморбидных психоэмоциональных нарушений. Первую подгруппу составили пациенты, страдающие депрессией и тревогой, вторую – тревогой. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с коморбидной тревогой комплексное лечение позволило снизить уровень тревожности с высокой до умеренной. Достигнуто снижение уровня депрессии по шкале Бека от выраженной депрессии до ее отсутствия при применении комплексного лечения. Использование релаксации у пациентов с тревогой позволило снизить частоту головной боли с 20 до 11 дней в месяц через 30 дней. Комплексная терапия позволила снизить индекс *HIT-6* с 62 до 47 баллов ($p=0,004$). Комплексная терапия хронической мигрени позволила снизить степень выраженности психосоматических проявлений по Гиссенскому опроснику у пациентов с сопутствующей депрессией и тревогой с 77,8 до 50 баллов ($p=0,002$). **Заключение.** Применение комплексной терапии хронической мигрени позволяет улучшить психоэмоциональное состояние пациентов, а именно – снизить уровень тревоги с 52,0 до 43,5 баллов по шкале Спилбергера и уровень депрессии с 23 до 8 баллов по шкале Бека у пациентов с хронической мигренью.

Ключевые слова: хроническая мигрень, тревога, депрессия, релаксационный тренинг.

PREVENTIVE THERAPY OF CHRONIC MIGRAINE IN PATIENTS WITH COMORBID ANXIETY AND DEPRESSION

L.I. BAIUSHKINA^{*,**}, M.V. NAPRIENKO^{*,**}, L.V. SMEKALKINA^{*}, N.V. LATYSHEVA^{*,**}

^{*}Clinic of Headache and Autonomic Disorders. academician Alexander Vein, Staropetrovsky proezd, 10B, Moscow, 125130, Russia

^{**}First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, st. Bolshaya Pirogovskaya, 2/9, Moscow, 119435, Russia, e-mail: BaiushkinaLI@mail.ru

Abstract. The research purpose is to evaluate the effectiveness of the complex preventive treatment of chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. **Materials and methods.** 97 people with chronic migraine were examined. Neurological examination, headache diary analysis, questionnaire testing were performed. The main group of patients received complex therapy, including botulinum therapy in combination with relaxation training. The control group of patients received botulinum therapy according to the *PREEMPT* protocol for chronic migraine. When analyzing the results, we identified 2 subgroups of patients depending on the nature of comorbid psychoemotional disorders. The first subgroup consisted of patients with comorbid anxiety and depression, the second – with comorbid anxiety. **Results and its discussion.** In patients with comorbid anxiety, complex treatment has reduced the level of anxiety from high to moderate. A decrease in the level of depression according to the Beck scale from severe depression to its absence was achieved with the use of complex treatment. The use of relaxation in patients with anxiety reduced the frequency of headaches from 20 to 11 days a month after 30 days of therapy. The use of relaxation in patients with anxiety reduced the frequency of headaches from 20 to 11 days a month after just 30 days of therapy. Complex therapy allowed to reduce the *HIT-6* index from 62 to 47 points ($p=0.004$). The complex therapy of CM made it possible to reduce the severity of psychosomatic manifestations according to the Giessen questionnaire in patients with concomitant depression and anxiety from 77.8 to 50 points ($p=0.002$). **Conclusion.** The use of complex therapy of CM, can significantly reduce the level of psychoemotional disorders in patients with chronic migraine.

Keywords: chronic migraine, anxiety, depression, relaxation training.

Введение. Хроническая мигрень (ХМ) – это головная боль (ГБ), возникающая в течение ≥ 15 дней в месяц более трех месяцев подряд, которая как минимум в течение 8 дней в месяц, имеет типичные признаки мигрени [13]. Данное неврологическое заболевание сопряжено с разнообразными коморбидными нарушениями, особенно в эмоциональной сфере [22]. При отсутствии своевременной диагностики и лечения

они увеличивают риск хронизации мигрени, повышают степень инвалидизации пациентов, снижают качество их жизни, усугубляют общее бремя болезни и отрицательно влияют на результат лечения [2,21]. Депрессия диагностируется у 8,6–47,9% пациентов, страдающих ХМ [10]. Тревожные расстройства встречаются в 30,2% случаев ХМ [19]. Выявлена общая

этиологическая и патогенетическая связь между психоэмоциональными нарушениями и ХМ, что объясняет их высокую коморбидность [8,27]. Учитывая тесную связь между ХМ и психоэмоциональными нарушениями, необходимо понимание влияния лечения ХМ на течение этих коморбидных состояний. Методы лечения ХМ, уменьшающие выраженность тревоги и депрессии, имеют высокий клинический потенциал.

Существуют эффективные фармакологические методы профилактической терапии ХМ, имеющие уровень доказательности А, одним из которых является *ботулинотерапия* (БТ). *Ботулотоксин типа А* одобрен для профилактического лечения ХМ у взрослых, в Российской Федерации используется с 2012 г. Его безопасность и эффективность для лечения ХМ впервые были установлены в исследовании *PREEMPT* и в последующем широко подтвердились в клинической практике [1]. Однако существует проблема отсроченности наступления терапевтического эффекта, что переносится пациентами довольно тяжело и может усугубить сопутствующие психоэмоциональные нарушения. После введения терапевтической дозы действие препарата начинается через 24–72 часа и достигает своего максимума через 2–4 недели. Так как в терапии *ботулотоксином типа А* предусмотрено несколько курсов, отсроченность терапевтического эффекта препарата может снижать комплаентность пациентов. Поиск путей повышения приверженности лечению стимулирует совершенствование терапии. Одним из возможных путей достижения эффекта является сокращение времени наступления клинического результата лечения.

Доказанной стратегией повышения эффективности фармакологического лечения является сочетание его с нефармакологическими методами [4]. В последнее время все больше накапливается данных, подтверждающих эффективность БТ и *релаксационная терапия* (РТ) не только в лечении ХМ, но и в терапии психоэмоциональных нарушений. Исследование *COMPEI* показало, что применение БТ при лечении ХМ ассоциируется с клинически значимым уменьшением симптомов депрессии и тревоги, что предполагает дополнительные положительные эффекты помимо уменьшения частоты ГБ [23], это подтверждается и результатами исследования *Boudreau, Zhang* [5,29]. В исследованиях *Magid, Wollmer, Maasumi, Kollwe* было показано влияние БТ на симптомы депрессии [15,17,26].

Наиболее подробно влияние РТ на уровень депрессии изучалось в Кохрановском метаанализе 15 исследований, в котором была подтверждена эффективность его применения [14]. Влияние РТ на уровень тревоги исследовалось в метаанализе *Gian M. Manzoni et al.*, в результате показана высокая его эффективность [18], а также в других систематических обзорах сообщалось о благотворном влиянии релаксации на уровень депрессии и тревоги [24,28].

Целью исследования явилась оценка влияния

комплексного профилактического лечения ХМ на сопутствующие психоэмоциональные нарушения.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 97 человек, страдающих ХМ. Диагноз устанавливался на основании критериев международной классификации ГБ 3 версии (2018 г.). Всем пациентам было произведено неврологическое обследование, детальный анализ дневников ГБ, анкетное тестирование: опросник *HIT-6*, шкала депрессии Бека, шкала личной тревожности Спилбергера, Гиссенская шкала соматических проявлений. Пациенты были рандомизированы на 2 группы в соответствии с терапевтическим методом воздействия. Эти группы были сопоставимы по исходным клиническим характеристикам. Контрольной группе пациентов проводили БТ согласно протоколу *PREEMPT* для ХМ. Использовали 155–195 ЕД *ботулинического токсина типа А* в 31–39 точках перикраниальных мышц и мышц шеи. Основная группа пациентов получала комплексную восстановительную терапию ХМ, включающую БТ и РТ. РТ состоял из 10 групповых занятий под контролем врача-невролога в течение 1 месяца, затем пациенты продолжали самостоятельные практики на протяжении 2-х месяцев. Методика РТ была адаптирована для пациентов, страдающих ХМ и включала в себя сочетание прогрессивной мышечной релаксации, аутотренинга, визуализации и диафрагмального дыхания. Пациентам обеих групп был разрешен прием анальгетиков для купирования мигренозного приступа. Результаты исследования учитывались трижды: до лечения, через 30 дней терапии и через 90 дней. После лечения, для оценки результатов, нами были выделены 2 подгруппы пациентов в зависимости от характера коморбидных психоэмоциональных нарушений. Первую подгруппу составили пациенты, страдающие депрессией в сочетании с тревогой, вторую – тревогой.

Статистический анализ проводился при помощи программы *Statistica 12* (StatSoft Inc.). Различия показателей считались статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведено сравнение динамики частоты ГБ, влияния ее на повседневную активность пациентов, уровня тревоги и депрессии, уровня соматических проявлений на фоне лекарственной и комплексной терапии ХМ в первой и второй подгруппах. Оба изучаемых метода показали высокую клиническую результативность во влиянии на частоту ГБ, улучшении качества жизни пациентов, снижении уровня тревоги и депрессии, однако комплексная терапия показала ряд преимуществ.

Первая подгруппа пациентов, страдающих ХМ и депрессией в сочетании с тревогой состояла из 58 человек, медиана (Me) возраста которых составила 45,0 ($Q1$ – $Q3$ =37,0–54,2) лет. Длительность анамнеза ХМ в данной подгруппе составила Me 6,0 ($Q1$ – $Q3$ =4,0–12,0) лет. Вторая подгруппа пациентов, страдающих ХМ и тревогой состояла из 39 человек, их возраст составил

Ме 39,0 ($Q1-Q3=34,0-53,0$) лет, а длительность анамнеза ХМ составил Ме 7,0 ($Q1-Q3=4,0-14,0$) лет.

Частота ГБ через 90 дней комплексной терапии ХМ с использованием РТ снизилась достоверно ($p<0,05$) выше, чем при применении лекарственной терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что при применении комплексной терапии у пациентов 1-ой подгруппы частота ГБ снизилась на 10,92% больше, чем у пациентов во 2-ой подгруппе. Эта динамика в 1ой подгруппе составила с Ме 19,0 дней в месяц до Ме 6,0 дней в месяц, во 2-ой – с Ме 20,0 дней в месяц до Ме 8,5 дней в месяц, ($p<0,05$).

Влияние ГБ на жизнь пациентов по индексу *HIT-6* у пациентов 1-ой подгруппы достоверно ($p=0,037$) снизилось уже через 30 дней комплексной терапии, динамика составила с Ме 64,0 до Ме 55,0 баллов. Однако через 90 дней терапии преимущества комплексной терапии нивелировались. Таким образом, у пациентов с коморбидной депрессией и тревогой сочетанное применение БТ и РТ позволило достичь достоверного улучшения качества жизни уже через 30 дней терапии, в тот период когда БТ имеет еще отсроченный эффект, а пациенты могут испытывать выраженный болевой синдром.

У пациентов 2-ой подгруппы комплексная терапия ХМ показала достоверные преимущества перед лекарственной терапией на всех этапах наблюдения. Через 30 дней динамика индекса *HIT-6* была статистически значима ($p<0,05$) и составила с Ме 62,0 до Ме 46,0 баллов, через 90 дней – с Ме 47,0 и Ме 54,0 баллов ($p<0,004$). Следовательно, комплексное восстановительное лечение ХМ, сочетающее в себе БТ и релаксацию, у пациентов с коморбидной тревогой позволяет снизить влияние ГБ на их жизнь, как через 30 дней терапии, так и через 90.

Снижение уровня *личностной тревоги по шкале Спилбергера* у пациентов 1-ой подгруппы через 30 дней комплексной терапии было достоверное ($p=0,01$) выше, чем при лекарственной терапии и составило – с Ме 60,0 до Ме 46,5 баллов, однако через 90 дней статистически значимых различий между терапевтическими методами выявлено не было ($p=0,183$).

У пациентов 2-ой подгруппы уровень *личностной тревоги* достоверно ($p<0,001$) больше снижался на фоне комплексной терапии на всех этапах наблюдения. Динамика *личностной тревоги* на фоне комплексной терапии ХМ составила с Ме 52,0 баллов до Ме 41,0 через 30 дней и Ме 43,5 через 90 дней соответственно.

Динамика уровня *депрессии по шкале депрессии Бека* оценивалась только у пациентов 1-ой подгруппы, (рис. 1). Применение комплексной профилактической терапии ХМ позволяет достоверно больше снизить уровень депрессии по сопоставлению с лекарственной терапией, как через 30 дней ($p=0,002$), так и через 90 дней ($p<0,001$). Динамика уровня депрессии по шкале Бека составила с Ме 23,0

баллов до Ме 11,5 баллов через 30 дней и Ме 8,0 баллов через 90 дней терапии.

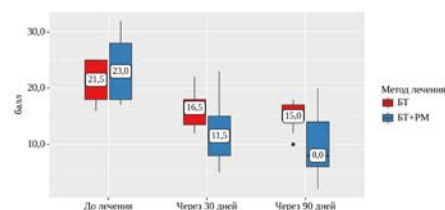


Рис. 1. Динамика уровня депрессии по шкале депрессии Бека в зависимости от метода лечения у пациентов первой подгруппы

Уровень выраженности *соматических жалоб по Гиссенскому опроснику* у пациентов 1-ой подгруппы снизился достоверно больше ($p=0,002$) на 6,41% при использовании комплексной терапии ХМ, чем при лекарственной терапии через 90 дней. Динамика уровня соматических жалоб на фоне комплексной терапии составила с Ме 77,5 баллов до Ме 50,0 баллов. Во второй подгруппе статистически значимых различий между терапевтическими группами выявлено не было, ($p<0,397$).

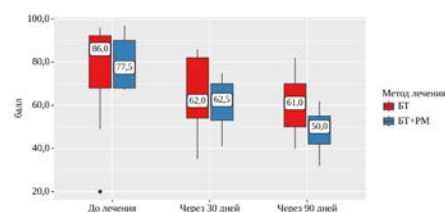


Рис. 2. Динамика соматических жалоб по Гиссенскому опроснику в зависимости от метода лечения у пациентов первой подгруппы

В нашем исследовании было показано, что комплексное профилактическое лечение ХМ, сочетающее в себе БТ и РТ, связано с клинически значимым уменьшением симптомов депрессии и тревоги, что предполагает дополнительные положительные эффекты от терапии помимо снижения частоты приступов ГБ и улучшения качества жизни. Исследований, изучающих комплексное действие БТ и РТ в терапии ХМ, в доступной нами литературе выявлено не было. С практической точки зрения, интересно сочетание БТ и самореабилитации при постинсультной спастичности, повышающее результаты реабилитации [11,12]. Небольшое когортное исследование с участием 30 человек показало повышение эффективности применения БТ при ХМ при добавлении к лечению физиотерапии [7].

В нашей работе установлено, что снижение уровня тревоги достигается уже через 30 дней комплексной терапии ХМ, то есть в период, когда действие БТ еще не проявляется в полной мере. У пациентов с сочетанной коморбидной депрессией и тревогой комплексное применение БТ и РТ сохраняло

свои преимущества в виде более выраженного снижения уровня тревоги в течение первых 30 дней, далее этот перевес нивелировался. Следовательно, данной группе пациентов мы можем рекомендовать использование РТ в течение первого месяца терапии для коррекции тревоги. Однако у пациентов с изолированной коморбидной тревогой преимущества комплексной терапии сохранялись на протяжении всего изучаемого периода. Следовательно, данной группе пациентов мы можем рекомендовать длительные (3 и более месяцев) релаксационные практики для коррекции тревоги. В нашем исследовании комплексная профилактическая терапия показала преимущества перед лекарственной терапией в отношении снижения уровня коморбидной ХМ депрессии уже через 30 дней и сохраняла свое преимущество на протяжении всего изучаемого периода. Снижение уровня депрессии уже через 30 дней терапии имеет значительную клиническую ценность. Это может значительно повысить приверженность к терапии пациентов. Учитывая сохранение клинического преимущества сочетания методов, пациентам с коморбидной депрессией рекомендованы длительные, более одного месяца, релаксационные практики.

Сочетание БТ и РТ может оказывать независимое влияние на симптомы депрессии и тревоги, как это наблюдалось в других исследованиях относительно отдельно используемых методов БТ и РМ. Помимо эффекта БТ при ХМ, заключающегося в снижении уровня циркулирующих нейропептидов (например, *CGRP*) и нейротрансмиттеров и вторичном центральном воздействии, при котором происходит подавление периферических сенсорных афферентов, идущих к ядру тройничного нерва и таким образом происходит модуляция ядер лимбической системы [3], он может оказывать воздействие на эмоциональные нарушения. Однако, механизм действия БТ для коррекции эмоциональных нарушений все еще не известен. Изначально была выдвинута гипотеза «обратной связи», которая предполагала, что БТ может корректировать эмоциональные нарушения через механизмы социальной обратной связи, в результате улучшения внешнего вида человека после расслабления мышц в глабеллярной области (между бровями и носом) [17]. Наиболее вероятный механизм заключается в том, что БТ прерывает петлю обратной «эмоциональной проприоцепции» от лица к мозгу, которая усиливает и поддерживает отрицательные эмоции при депрессии [3,9,25].

Под воздействием РТ происходит снижение гиперактивации коры головного мозга для изменения кортикальной обработки боли, усиливается активация противоболевых структур в околосредовом сером веществе головного мозга, оказывается серотонинергическое действие [20]. Это является патогенетической основой действия РТ как на ХМ, так и на коморбидные психоэмоциональные нарушения. Возможно, уменьшение симптомов депрессии и тре-

воги, которое мы получили, также были связаны с положительным влиянием сочетанного использования БТ и РТ на ХМ. По мере уменьшения частоты ГБ и улучшения качества жизни пациентов симптомы их психоэмоциональных нарушений уменьшались. Использование РТ у пациентов с ХМ и коморбидными психоэмоциональными нарушениями на фоне БТ патогенетически обосновано. Так как патогенетические факторы его воздействия совпадают с изменениями происходящими при ХМ и психоэмоциональными нарушениями.

Выводы. При сопоставлении результатов, полученных в группах лекарственной и комплексной терапии, было показано, что комплексное лечение имело ряд преимуществ:

1. У пациентов с коморбидной тревогой комплексное лечение позволило снизить уровень тревожности с высокой до умеренной, а именно с 52,0 до 43,5 баллов по шкале личной тревожности Спилбергера ($p < 0,001$).

2. Достигнуто снижение уровня депрессии по шкале Бека с 23 до 8 баллов ($p < 0,001$), от выраженной депрессии до ее отсутствия.

3. Использование релаксации у пациентов с тревогой позволило снизить частоту головной боли с 20 до 11 дней в месяц уже через 30 дней терапии, результаты сохранились и через 90 дней лечения.

4. При изучении влияния головной боли на повседневную активность у пациентов с коморбидной тревогой установлено, что комплексная терапия позволила снизить индекс *НПТ-6* с 62 до 47 баллов ($p = 0,004$).

5. Комплексная терапия хронической мигрени позволила снизить степень выраженности психосоматических проявлений по Гиссенскому опроснику у пациентов с сопутствующей депрессией и тревогой с 77,8 до 50 баллов ($p = 0,002$).

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о том, что применение комплексной терапии эффективно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов с ХМ.

Литература / References

1. Наприенко М.В., Сmealкина Л.В., Сафонов М.И., Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Екушева Е.В., Артеменко А.Р., Осипова В.В., Баюшкина Л.И. Бремя мигрени в реальной клинической практике: клинические и экономические аспекты // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, №1. С. 31–37 / Naprienko MV, Smekalkina LV, Safonov MI, Filatova EG, Latysheva NV, Ekusheva EV, Artemenko AR, Osipova VV, Bayushkina LI. Bremya migreni v real'noy klinicheskoy praktike: klinicheskie i ekonomicheskie aspekty [Burden of migraine in real clinical practice: clinical and economic aspects]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(1):31-7. Russian.
2. Хадарцев А.А., Беляева Е.А., Борисова О.Н. Боль с позиции общего адаптационного синдрома // Клиническая медицина и фармакология. 2018. Т. 4, №2. С. 51–56 / Khadartsev AA, Belyaeva EA, Borisova ON. Bol' s pozitsii obshchego adaptatsionnogo sindroma [Pain from the perspective of the General Adaptation Syndrome]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2018;4(2):51-6. Russian.
3. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management // Headache. 2003. Vol. 43, N1. P. 9–15 / Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. Headache. 2003;43(1):9-15.
4. Blumenfeld A.M., Stark R.J., Freeman M.C. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of

chronic migraine: COMPEL study // J Headache Pain. 2018. Vol. 19. P. 13 / Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. J Headache Pain. 2018;19:13.

5. Boudreau G.P., Grosberg B.M., McAllister P.J. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: an open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety // Int J Gen Med. 2015. Vol. 8. P. 79–86 / Boudreau GP, Grosberg BM, McAllister PJ. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: an open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. Int J Gen Med. 2015;8:79-86.

6. Campbell J.K., Penzien D.B., Wall E.M. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments // US Headache Consortium, 2000 / Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. US Headache Consortium; 2000.

7. Deodato M., Granato A., Borgino C., Galmonte A., Manganotti P. Instrumental assessment of physiotherapy and onabotulinumtoxin-A on cervical and headache parameters in chronic migraine // Neurol Sci. 2021 / Deodato M, Granato A, Borgino C, Galmonte A, Manganotti P. Instrumental assessment of physiotherapy and onabotulinumtoxin-A on cervical and headache parameters in chronic migraine. Neurol Sci. 2021.

8. Dikmen P., Yavuz B., Aydinlar E. The relationships between migraine, depression, anxiety, stress, and sleep disturbances // Acta Neurol Belg. 2015. Vol. 115. P. 117–122 / Dikmen P, Yavuz B, Aydinlar E. The relationships between migraine, depression, anxiety, stress, and sleep disturbances. Acta Neurol Belg. 2015;115:117-22.

9. Finzi E., Rosenthal N.E. Emotional proprioception: treatment of depression with afferent facial feedback // J Psychiatr Res. 2016. Vol. 80. P. 93–96 / Finzi E, Rosenthal NE. Emotional proprioception: treatment of depression with afferent facial feedback. J Psychiatr Res. 2016;80:93-6.

10. Giannini G., Cevoli S., Sambati L., Cortelli P. Migraine: risk factor and comorbidity // Neurol Sci. 2012. Vol. 33. P. 37–41 / Giannini G, Cevoli S, Sambati L, Cortelli P. Migraine: risk factor and comorbidity. Neurol Sci. 2012;33:37-41.

11. Gracies J.-M. Guided Self-Rehabilitation Contract in Spastic Paresis First International Edition. Springer International Publishing Switzerland, 2016 / Gracies J.-M. Guided Self-Rehabilitation Contract in Spastic Paresis First International Edition. Springer International Publishing Switzerland; 2016.

12. Gracies J.-M. Intensity in the neurorehabilitation of spastic paresis // Rev Neurol (Paris). 2015. Vol. 171, N2. P. 130–140 / Gracies JM. Intensity in the neurorehabilitation of spastic paresis. Rev Neurol (Paris). 2015;171(2):130-40.

13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders: 3rd Edn // Cephalalgia. 2018. Vol. 38. P. 1–211 / Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders: 3rd Edn. Cephalalgia. 2018;38:1-211.

14. Jorm A.F., Morgan A.J., Hetrick S.E. Relaxation for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008. 4. Art. No.: CD007142. doi:org/10.1002/14651858.CD007142 / Jorm AF, Morgan AJ, Hetrick SE. Relaxation for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;4. Art. No.: CD007142. doi:org/10.1002/14651858.CD007142

15. Kollewke K., Escher C.M., Wulff D.U. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting // J Neural Transm. 2016. Vol. 123. P. 533–540 / Kollewke K, Escher CM, Wulff DU. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. J Neural Transm. 2016;123:533-40.

16. Maasumi K., Thompson N.R., Krieger J.S. Effect of OnabotulinumtoxinA injection on depression in chronic migraine // Headache. 2015. Vol. 55. P. 1218–1224 / Maasumi K, Thompson NR, Krieger JS. Effect of OnabotulinumtoxinA injection on depression in chronic migraine. Headache. 2015;55:1218-224.

17. Magid M., Finzi E., Kruger T. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials // Pharmacopsychiatry. 2015. Vol. 48. P. 205–210 / Magid M, Finzi E, Kruger T. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. Pharmacopsychiatry. 2015;48:205-10.

18. Manzoni G.M. Relaxation training for anxiety: a ten-years systematic review with meta-analysis // BMC Psychiatry. 2008. Vol. 8. P. 41 / Manzoni GM. Relaxation training for anxiety: a ten-years systematic review with meta-analysis. BMC Psychiatry. 2008;8:41.

19. McWilliams L.A., Goodwin R.D., Cox B.J. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample // Pain. 2004. Vol. 111. P. 77–83 / McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. Pain. 2004;111:77-83.

20. Meyer B., Keller A., Wöhlbier H.-G., Overath C.H. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV) // J Headache Pain. 2016. Vol. 17. P. 37 / Meyer B, Keller A, Wöhlbier H-G, Overath CH. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). J Headache Pain. 2016;17:37.

21. Minen M.T., Tanev K. Influence of psychiatric comorbidities in migraineurs in the emergency department // Gen Hosp Psychiatry. 2014. Vol. 36. P. 533–538 / Minen MT, Tanev K. Influence of psychiatric comorbidities in migraineurs in the emergency department. Gen Hosp Psychiatry. 2014;36:533-8.

22. Ramage-Morin P.L., Gilmour H. Prevalence of migraine in the Canadian household population // Health Rep. 2014. Vol. 25. P. 10–16 / Ramage-Morin PL, Gilmour H. Prevalence of migraine in the Canadian household population. Health Rep. 2014;25:10-6.

23. Stanos S. Focused review of interdisciplinary pain rehabilitation programs for chronic pain management // Curr Pain Headache Rep. 2012. Vol. 16, N2. P. 147–152 / Stanos S. Focused review of interdisciplinary pain rehabilitation programs for chronic pain management. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(2):147-52.

24. Vancampfort D., Correll C.U., Scheewe T.W., Probst M., De Herdt A., Knapen J., De Hert M. Progressive muscle relaxation in persons with schizophrenia: A systematic review of randomized controlled trials // Clinical Rehabilitation. 2013. Vol. 27, N4. P. 291–298 / Vancampfort D, Correll CU, Scheewe TW, Probst M, De Herdt A, Knapen J, De Hert M. Progressive muscle relaxation in persons with schizophrenia: A systematic review of randomized controlled trials. Clinical Rehabilitation. 2013;27(4):291-8.

25. Whitcup S.M., Turkel C.C., DeGryse R.E. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine // Ann N Y Acad Sci. 2014. Vol. 1329. P. 67–80 / Whitcup SM, Turkel CC, DeGryse RE. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. Ann N Y Acad Sci. 2014;1329:67-80.

26. Wollmer M.A., Kalak N., Jung S. Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial // Front Psychiatry. 2014. Vol. 5. P. 36 / Wollmer MA, Kalak N, Jung S. Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. Front Psychiatry. 2014;5:36.

27. Yang Y., Zhao H., Heath A.C. Shared genetic factors underlie migraine and depression // Twin Res Hum Genet. 2016. Vol. 19. P. 341–350 / Yang Y, Zhao H, Heath AC. Shared genetic factors underlie migraine and depression. Twin Res Hum Genet. 2016;19:341-50.

28. Yu D.S.F., Lee D.T.F., Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure // Journal of Psychosomatic Medicine. 2007. Vol. 62, N4. P. 427–437 / Yu DSF, Lee DTF, Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure. Journal of Psychosomatic Medicine. 2007;62(4):427-37.

29. Zhang H., Wei Y. Treatment of chronic daily headache with comorbid anxiety and depression using botulinum toxin A: a prospective pilot study // Int J Neurosci. 2017. Vol. 127. P. 285–290 / Zhang H, Wei Y. Treatment of chronic daily headache with comorbid anxiety and depression using botulinum toxin A: a prospective pilot study. Int J Neurosci. 2017;127:285-90.

Библиографическая ссылка:

Баюшкина Л.И., Наприенко М.В., Смекалкина Л.В., Латышева Н.В. Комплексная профилактическая терапия хронической мигрени у пациентов с коморбидной тревогой и депрессией // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 76–80. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-76-80.

Bibliographic reference:

Baiushkina LI, Naprienko MV, Smekalkina LV, Latysheva NV. Kompleksnaya profilakticheskaya terapiya khronicheskoy migreni u patsientov s komorbidnoy trevogoy i depressiey [Preventive therapy of chronic migraine in patients with comorbid anxiety and depression]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:76-80. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-76-80. Russian.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕЛОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ МЕТАБОЛИЗМ

А.Р. ЗАЙЦЕВ, А.А. ЛОБАНОВ, А.В. АНДРОНОВ, И.А. ГРИШЕЧКИНА, А.И. ПОПОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия

Аннотация. Целью данного исследования была разработка методических подходов для изучения механизмов действия пелоидов различных геохимических групп на тканевой метаболизм кожного покрова методом лазерной флуоресцентной спектроскопии, а также на микроциркуляцию крови и лимфы методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Материалы и методы исследования:** было проведено доклиническое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовало 12 человек (из них 5 мужчин и 7 женщин, (41,7% и 52,3% соответственно)). Нами были выбраны следующие представители лечебных грязей: сапропель вольгинского месторождения, курильская сопочная грязь острова Кунашир, глина ундорского месторождения, а также пищевая каолиновая глина, использованная в качестве контроля (плацебо), относительно которого оценивались эффекты выбранных пелоидов. Состояние периферического кровотока, лимфотока и метаболическая активность кожного покрова оценивалась неинвазивно с помощью аппарата «ЛАЗМА СТ» (Россия). При статистической обработке данных использованы методы описательной статистики, оценка различий с помощью непараметрических методов – тест Манна-Уитни, тест Wilcoxon, и кластерный анализ. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и применяемыми российскими законами, нормативными актами. Обработка полученных результатов исследований выполнена с помощью пакета программ Statistica for Windows, v. 10.0 (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показало статистически достоверное улучшение микроциркуляции лимфы после воздействия ундорской глины и вольгинской сапропели на кожный покров, в то время как сопочная грязь увеличила значения показателя окислительного метаболизма, характеризующего интенсивность протекания биохимических процессов в тканях. Кластерный анализ изменений значений кровотока, лимфотока и показателя окислительного метаболизма выявил близость эффектов вольгинской сапропели и сопочной грязи на кровоток, близость влияния ундорской глины (Ульяновская область) с каолином на лимфоток, а также показал, что по воздействию на показатель окислительного метаболизма и лимфоток сопочная грязь острова Кунашир не похожа ни на один другой пелоид. **Выводы.** Метод лазерной доплеровской флоуметрии при изучении каждой геохимической группы пелоидов (глин) позволяет выявить особенность их влияния на ключевые компоненты тканевого метаболизма кожного покрова, а также на микроциркуляцию крови и лимфы, что может быть с успехом использовано для их последующего клинического применения.

Ключевые слова: пелоид, механизм действия, лазерная доплеровская флоуметрия, флуоресцентная спектроскопия, микроциркуляция крови и лимфы

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF PELOIDS ON TISSUE METABOLISM

A.R. ZAITSEV, A.A. LOBANOV, A.V. ANDRONOV, I. A. GRISHECHKINA, A.I. POPOV

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

Abstract. The research purpose was to develop the methodological approaches to study the mechanisms of action of peloids of various geochemical groups on the tissue metabolism of the skin by laser fluorescence spectroscopy, as well as on blood and lymph microcirculation by laser Doppler flowmetry. **Materials and methods:** a preclinical, blind, randomized, placebo-controlled study was conducted, in which 12 people participated (5 of them men and 7 women, (41.7% and 52.3%, respectively)). We have selected the following representatives of therapeutic mud: sapropel of the Volginsky deposit, Kuril hill mud of Kunashir Island, clay of the Undor deposit, as well as food kaolin clay used as a control (placebo), relative to which the effects of the selected peloids were evaluated. The state of peripheral blood flow, lymph flow and metabolic activity of the skin was assessed noninvasively using the device "LAZMA ST" (Russia). In statistical data processing, descriptive statistics methods were used, differences were estimated using nonparametric methods – the Mann-Whitney test, the Wilcoxon test, and cluster analysis. The study was carried out in accordance with the ethical principles of the Helsinki Declaration and applicable Russian laws and regulations. Processing of the obtained research results was performed using the software package Statistica for Windows, v. 10.0 (Stat Soft Inc., USA) and Microsoft Excel (Microsoft, USA). The reliability of the differences was considered established at $p < 0.05$. **Results:** The study showed a statistically significant improvement in lymph microcirculation after exposure to Undora clay and Volga sapropel on the skin, while the hill mud increased the values of the indicator of oxidative metabolism, characterizing the intensity of biochemical processes in tissues. Cluster analysis of changes in the values of blood flow, lymph flow and oxidative metabolism index (OMI) revealed the proximity of the effects of Volga sapropel and hill mud on blood flow, the proximity of the influence of Undora clay (Ulyanovsk region) with kaolin on lymph flow, and also showed that the effect on OMI and lymph flow of the hill mud of Kunashir Island is not similar to any other peloid. **Conclusions:** the method of laser Doppler flowmetry in the study of each geochemical group of peloids (clays) allows us to identify the peculiarity of their effect on the key components of tissue metabolism of the skin, as well as on blood and lymph microcirculation, which can be successfully used for their subsequent clinical application.

Keywords: peloid, mechanism of action, laser Doppler flowmetry, fluorescent spectroscope, microcirculation of blood and lymph.

Введение. Одним из важнейших направлений в современном здравоохранении является поиск и создание новых фармакологических средств, отличающихся высокой активностью. Этот процесс связан одновременно с все более возрастающими материальными издержками. Интерес в этой области вызывает применение, оптимизация и рациональное использование препаратов природного происхождения, то есть природных лечебных ресурсов [14]. Немаловажно что их долгая история применения, не в последнюю очередь связано с доступностью и низкой себестоимостью. Использование природных лечебных ресурсов оправдано еще и тем, что многие лекарственные средства часто приводят к осложнениям, например, вызывают аллергические реакции, подавляют адаптивные функции организма [1].

Одним из наиболее древних методов лечения с использованием природных ресурсов является применение лечебных грязей или пелоидов [15]. Еще с античных времен человечество аккумулировало опыт применения природных ресурсов в терапевтических целях, в том числе грязи, глины [26,28]. Название «пелоиды» от греческого слова «*πέλος* – «*pelòs*», что означает ил, грязь [14], было введено в 1938 в Лондоне Международным обществом медицинской гидрологии, хотя термин впервые появился в 1933 г. [26].

Под лечебной грязью или пелоидом понимают естественные, природные, коллоидальные органоминеральные комплексы, в состав которых входят микроорганизмы, биологически активные вещества: витамины, гормоноподобные соединения, гуматы, липиды, соли, газы, ферменты [14], аминокислоты, жидкие и твердые углеводороды, сложные эфиры, органические кислоты, спирты, смолы, [1]. Пелоиды зачастую богаты такими элементами, как магний, кальций, натрий, калий, цинк [19], кремний, железо, цинк, бром, хром, ванадий, никель, медь, кобальт, молибден, германий и другие микроэлементы, анионы [1]. При чем, химический состав пелоида представлена как гидрофильными, так и гидрофобными соединениями от высоко- до низкомолекулярных. Перечисленные вещества обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими, антибактериальными, седативными и многими другими свойствами [14]. Однако, несмотря на широкое применение и древнюю историю, биологический эффект бальнеотерапии, в том числе пелоидотерапии, не получил достаточного внимания [18], также не совсем определено ее место в современной медицине [30]. Отдельно стоит отметить, что пелоиды подразделяются на четыре генетические группы: торфяные, сапропелевые, сульфидно-иловые и сопочные, весьма сильно различающиеся по физико-химическим и биологическим свойствам (Методические указания №2000/34, 2000), а значит и по терапевтическому эффекту.

Терапевтический эффект пелоидов достигается

благодаря их биохимическим (биорегулирующая активность), физическим (в первую очередь, пластичность, теплоемкость) свойствам, зависящим от их происхождения [14]. Воздействия, осуществляемые аппликационно, способны существенно изменить физиологическое состояние организма [24]. Пелоиды обладают широким спектром терапевтического воздействия и по своей природе сложнее классических лекарственных препаратов, поэтому их действие на организм менее специфично, но более комплексно и интегрально, оно оказывает влияние на разные функциональные системы организма [1,23].

Считается, что при воздействии пелоидов на кожный покров ответная реакция организма имеет две фазы: нервно-рефлекторную и нервно-химическую (нервно-гуморальную). Первая фаза – непосредственное раздражение нервных рецепторов кожи, что сначала приводит к возбуждению центров нервной системы, а затем и к перестройке обмена веществ в организме. Для второй фазы характерно (под влиянием проникших из грязи соединений) протекание в коже биохимических реакций, образование новых активных веществ, которые, поступая в системный кровоток, вызывают каскад саногенетических реакций [11,14].

Было показано, что некоторые лечебные грязи обладают антиоксидантными и антирадикальными свойствами [15], например, благодаря содержанию в них каротиноидов, являющихся антиоксидантами [12]. Органические кислоты (муравьиная, уксусная, гуминовые), входящие в состав лечебных грязей, раздражающе действуют на кожные покровы, действуют как стимуляторы биологических процессов [14]. Была продемонстрирована способность лечебных грязей снижать содержание аутоантител в крови, восстанавливать интенсивность окислительно-восстановительных процессов и обменных процессов в коллагеновых фибриллах, основном веществе соединительных тканей [4], повышать активность протеолитических, окислительно-восстановительных ферментов, что усиливает тканевое дыхание [1]. Аппликации пелоидов показали свою эффективность против старческих изменений кожи [29], способность увеличивать содержание АТФ в кератиноцитах, экспрессию генов мРНК [19]. Пример противовоспалительного и обезболивающего эффекта лечебных грязей – значительное снижение уровня простагландинов в культурах кератиноцитов человека [33], также с этим эффектом может быть связана способность элементов, входящих в состав пелоидов регулировать адгезию лейкоцитов на клетки дермы [19]. При пелоидотерапии фибромиалгии отмечено изменение баланса жиров, липопротеинов, что тоже связывают с противовоспалительным эффектом [23].

Экспериментально показано влияние пелоидотерапии на уровни некоторых гормонов, например,

уровень лептина и адипонектина [21], содержание кортизола в сыворотке крови и слюне [18].

Некоторые представители лечебных грязей оказывают выраженное антимикробное, фунгицидное действие, что объясняется присутствием сульфидных групп, ионов брома, цинка, антибиотиков [15].

Отдельного внимания заслуживает влияние аппликаций пелоидов на нутритивное состояние метаболизм кожного покрова. Так, аппликации пелоидов улучшают оксигенацию тканей, способствуют интенсификации метаболических процессов [15], для илово-сульфидной грязи озера Карантинное была выявлена тенденция на увеличение перфузии тканей лица [5-7]. Однако, исследования по данному вопросу немногочисленны, касательно некоторых типов пелоидов исследования отсутствуют вовсе.

Цель исследования – изучение влияния грязей разных генетических групп на тканевую метаболизм, микроциркуляцию крови и лимфы.

Материалы и методы исследования. Нами было проведено доклиническое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, поперечное исследование, в котором участвовало 12 человек (из них 5 мужчин и 7 женщин (41,7% и 52,3% соответственно)).

Критериями включения были отсутствие хронических кожных заболеваний в фазе обострения в области исследования, а также возраст от 20 до 60 лет.

Критериями исключения были: высыпания на коже, повреждения кожных покровов в области исследования, интоксикации перед проведением исследования, появление нежелательных эффектов во время процедур, беременность и отказ добровольца от испытаний.

В качестве объектов исследования были выбраны следующие пелоиды: сапропель вольгинского месторождения, сопочная грязь острова Кунашир, а также глина ундорского месторождения. В качестве плацебо была выбрана пищевая каолиновая глина.

Место воздействия пелоида и снятия результатов – большой палец руки. Данное часть тела была выбрана по причине насыщенности тканей пальцев кистей сосудами и, как следствие, наибольших и надежных значений параметров микроциркуляции [8].

Группы воздействия (пелоиды разного геохимического состава плюс плацебо) состояли из 10 локаций воздействия (пальцев) добровольцев.

В качестве плацебо использовалась пищевая каолиновая глина по консистенции и тактильным ощущениям не отличающаяся от исследуемых субстанций. Непрозрачная, черная полиэтиленовая пленка, используемая во время аппликаций, препятствовала визуальному разоблачению плацебо.

Распределение в группы проводилось в случайном порядке используя генератор случайных чисел. Сведения о распределении в определенную группу

были недоступны участникам исследования. Рандомизация осуществлялась методом «простых» конвертов. Вскрытие конверта с получением номера лечения проводилось на первом визите добровольца.

Условия проведения: температура пелоида – 46°C (подогрев проводился в инкубаторе), время аппликации – 15 минут (палец опускался в массу пелоида), замер параметров – до и через 15 минут после аппликации. Каолиновая глины была выбрана в качестве контроля, или плацебо, благодаря, с одной стороны, низкой емкости катионного обмена [16], а значит бедности микроэлементами и другими веществами, способными повлиять на физиологию ткани, а с другой – вязко-пластичным свойствам, аналогичным исследуемым пелоидам.

Оценка влияния пелоидов на состояние периферического кровотока, лимфотока и метаболическую активность кожного покрова оценивалась неинвазивно с помощью аппарата «ЛАЗМА СТ» (состоящего из анализатора «ЛАЗМА-Д» и блока функциональных проб «ЛАЗМА-ТЕСТ»).

Метод *лазерной доплеровской флоуметрии* (ЛДФ), которым оценивалась интенсивность поверхностной микроциркуляции крови и лимфы, основан на взаимодействии лазерного инфракрасного луча (в объеме ткани примерно 1 мм³) с движущимися эритроцитами и другими рассеивающими излучение частицами в ткани. Оцениваемая зондом амплитуда отраженного сигнала (доплеровского сдвига) пропорциональна скорости и количеству эритроцитов и других частиц [9]. Разделение рассеянного сигнала от крови и лимфотока – поводится по частоте колебания сигнала: 300-10000 Гц – для микрокровотока, 20-150 Гц – для микролимфотока. Причём, методы, реализующие ЛДФ с использованием оптоволоконного зонда, зачастую оказываются весьма информативными при исследовании состояния микроциркуляции крови и лимфы [2].

Метаболическая активность тканей оценивалась по амплитудам флуоресценции коферментов, участвующих в окислительном метаболизме и являющихся важными составляющими цикла Кребса и других процессов – *восстановленный никотинамид адениндинуклеотид* (НАДН) и *окисленный флаavin адениндинуклеотид* (ФАД)) [17], которые также считаются биомаркерами окислительного метаболизма [12]. Амплитуда флуоресценции коферментов при их возбуждении (для НАДН – 365 нм., для ФАД – 450 нм.) оценивалась на следующих длинах волн: НАДН – 460 нм, ФАД – 515 нм.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и применяемыми российскими законами, нормативными актами.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов описательной статистики и применения непараметрических тестов – тест Манна-

Уитни, тест Вилкоксона, также использован метод иерархической агломеративной кластеризации, с определения расстояния между кластерами методом Варда. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$. Обработка полученных результатов исследований выполнена с помощью пакета программ *Statistica for Windows, v. 10.0* (StatSoftInc., США) и *Microsoft Excel* (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение. После обработки полученных данных мы в первую очередь обратили внимание на изменение состояния лимфотока. Так, глина ундорского месторождения статистически достоверно (на основе T -критерия Вилкоксона $p < 0,05$) и в большей степени, чем остальные пелоиды и каолин, улучшала микроциркуляцию лимфы (рис. 1).

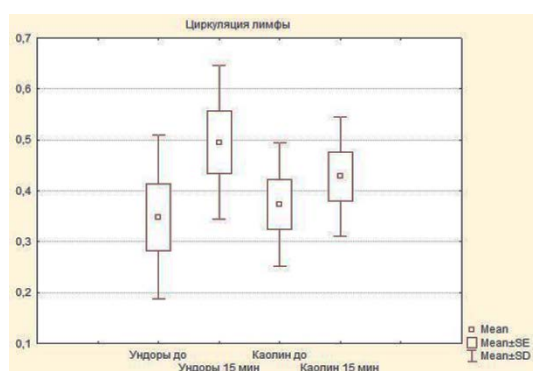


Рис. 1. Влияние аппликации глины ундорского месторождения и каолиновой глины на значения микроциркуляции лимфы

Аналогичный эффект на тканевой метаболизм проявила вольгинская сапропель, также заметно увеличив значения микроциркуляцию лимфы. Однако, в данном случае, достоверность полученных данных была немного ниже ($p < 0,10$) (рис. 2).

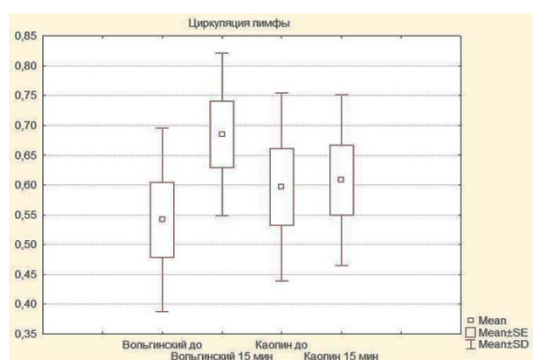


Рис. 2. Влияние аппликации вольгинской сапропели и каолиновой глины на значения микроциркуляции лимфы

Сопочная грязь острова Кунашир не показала положительного эффекта на микроциркуляцию лимфотока (рис. 3). Также, в нашем исследовании ни один из рассматриваемых пелоидов достоверно не улучшил микроциркуляцию кровотока.

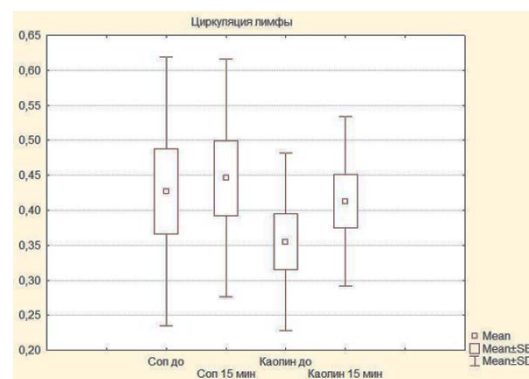


Рис. 3. Влияние аппликации курильской сопочной грязи и каолиновой глины на значения микроциркуляции лимфы

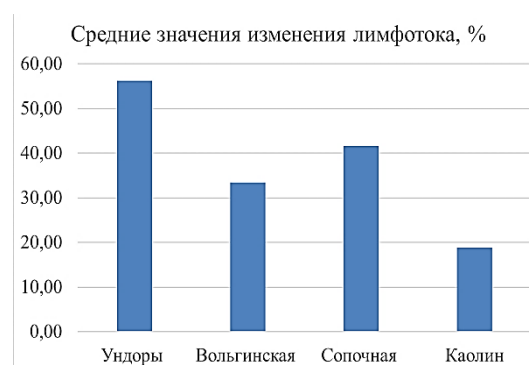


Рис. 4. Динамика прироста от исходного значения показателя лимфотока, %, в сравниваемых группах

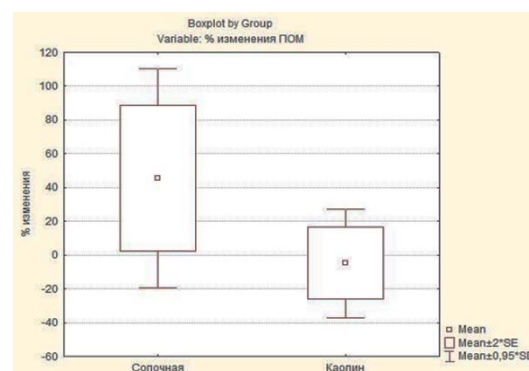


Рис. 5. Изменение показателя окислительного метаболизма после аппликации сопочной грязи и каолиновой глины

При сравнении прироста показателя лимфотока в %, в группах добровольцев, проводивших аппликации исследуемых лечебных природных ресурсов, глины Ундорского месторождения статистически достоверно, в большей степени, чем остальные пелоиды, улучшала микроциркуляцию лимфы (*Wilcoxon test* $p < 0,05$) (рис. 4).

Относительно других показателей, курильская сопочная грязь показала статистически достоверный (U критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$) результат увеличения показателя окислительного метаболизма (рис. 5) относительно плацебо (ПОМ (показатель окисли-

тельного метаболизма) – интегральная расчетная величина, включающая значения кровотока и показатели изменения флуоресценции НАДН и ФАД [17]. Вероятная причина – активизация биохимических реакций НАДН и ФАД в коже аппликацией сопочного пелоида.

Как видно из представленных графиков (рис. 6 и 7), никакой другой пелоид не показал схожего эффекта. Более того, плацебо (каолиновая глина) увеличила ПОМ в большей степени, чем ундорская глина.

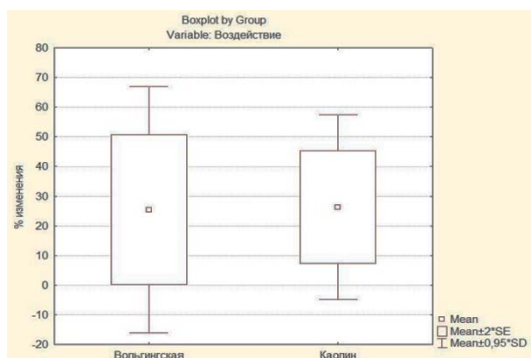


Рис. 6. Изменение ПОМ после аппликации сапропели и каолиновой глины

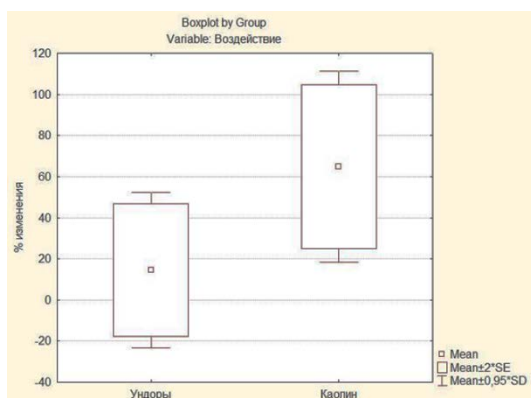


Рис. 7. Изменение ПОМ после аппликации ундорской и каолиновой глины

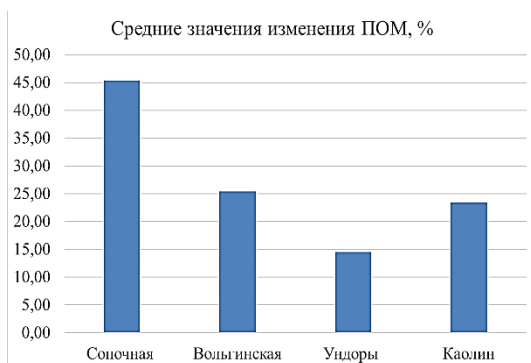


Рис. 8. Динамика прироста от исходного значения показателя ПОМ, % в сравниваемых группах

При сравнении прироста ПОМ в %, в группах добровольцев, проводивших аппликации исследуемых лечебных природных ресурсов, наибольший прирост был получен в случае использования сопочной грязи, наименьший – при аппликациях Ундорской глины (рис. 8), однако эти различия казались статистически недостоверными ($p>0,05$).

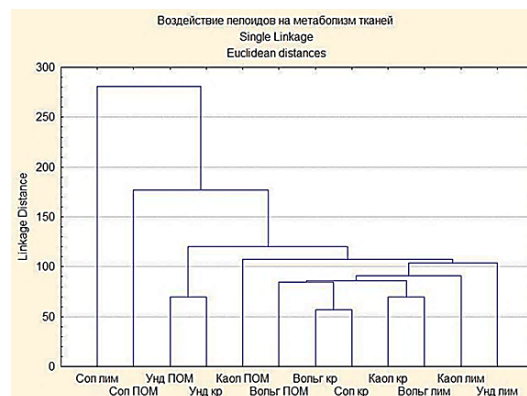


Рис. 9. Группы физиологического воздействия пелоидов на физиологию дермальных тканей

Далее, мы провели кластерный анализ изменения самых показательных величин: значений кровотока, лимфотока и показателя окислительного метаболизма. Анализ выявил близость эффектов волыгинской сапропели и сопочной грязи на кровоток, близость влияния ундорской глины (Ульяновская область) с каолином на лимфоток, а также показал, что по воздействию на ПОМ и лимфоток сопочная грязь острова Кунашир не похожа ни на один другой пелоид.

Кожа считается самым большим органом тела человека и выполняет функции регулирования температуры, а также барьера против физических, химических и температурных раздражителей [7, 27], барьерные иммунные и метаболические функции [10]. Имеются сведения, что различные структуры кожи участвуют в реализации реакции организма на стресс. Функциональное состояние кожи является отражением физиологического здоровья всего организма [14]. Таким образом, изучение влияния разнообразных воздействий вызывает особый интерес, так как оно способно оказывать не только непосредственное влияние на поверхностные ткани, но и на более глубокие физиологические процессы и даже на организм в целом.

Влияние пелоидов на микроциркуляцию поверхностных слоев кожи был показан и ранее. Так, для илово-сульфидной грязи озера Карантинное была выявлена тенденция на увеличение перфузии тканей лица [5]. Доказано, что грязевые аппликации усиливают периферическое кровообращение, микроциркуляцию, способствуют улучшению оксигенации тканей и, как следствие, интенсификации метаболических

процессов, в том числе окислительно-восстановительных реакций [15]. Возможный механизм действия пелоидов на состояние микроциркуляции кожи заключается в вазорелаксирующем действии на сосуды, перераспределении вкладов активной и пассивной регуляции кровотока, притоку артериальной крови и оттоку венозной, снижении застойных явлений [6].

Наше исследование показало, что глина ундорского месторождения, а также вольгинская сапропель улучшили показатели микроциркуляции лимфы в коже. Причин для данного явления может быть несколько, тем более что данные пелоиды имеют существенные различия как генетические, так и физико-химические и биологические. С одной стороны, глинистые минералы, благодаря своему размеру (<1 мкм) [16], способны проникать в дермальные слои кожи, оказывая непосредственное системное влияние на ткани организма [22], например, через волосные фолликулы, потовые поры и т.д., изменяя осмотическое давление клеток (осмотический механизм), что в свою очередь стимулирует кожные рецепторы, нервные окончания [20]. Таким образом, глина, вероятно, способна стимулировать работу лимфатической системы либо механически, либо благодаря содержащимся в ней микроэлементам и минералам.

С другой стороны, сапропелевые грязи содержат огромное количество и разнообразие органических соединений, в том числе биологически активных: сложные эфиры, органические кислоты, смолы, спирты, жидкие и твердые углеводороды, гуминовые соединения, ферменты, антибиотики и т.д. Также в состав сапропелей может входить множество минеральных соединений, в т.ч. микроэлементы. Многие из вышеперечисленных соединений, растворяясь в липидах, способны проникать в организм через неповрежденную кожу [1], начиная воздействовать на физиологию тканей «изнутри». Вместе с тем, сложно сказать, какие именно соединения сапропели оказывают воздействие на лимфатическую систему. Также полезные свойства лечебных грязей часто связывают с абсорбцией минералов, входящих в их состав, в кожу [19].

Лимфатическая система выполняет множество важных функций в организме – возврат воды, белков, других макромолекул, а также лимфоцитов, в кровь, удаление макромолекул и антигенов из жидких сред тела, участие в метаболизме, очищении матрикса, противоотечную защиту, транспорт жирных кислот, жирорастворимых витаминов и других нутриентов и т.д. [34], что делает задачу регулирования ее работы крайне важной.

Другим параметром, на которое удалось статистически достоверно повлиять при помощи аппликаций пелоидов – ПОМ. ПОМ – это комплексный показатель, связывающий состояние микроциркуляции крови и значения содержания в ткани биомаркеров окислительного метаболизма (коферментов НАДН и

ФАД): $ПОМ = M_{\text{нутр}} / (A_{\text{НАДН}} + A_{\text{ФАД}})$, где $M_{\text{нутр}}$ – нутритивная составляющая микроциркуляции кровотока, $A_{\text{НАДН}}$, $A_{\text{ФАД}}$ – амплитуды флюоресценции коферментов.

Сопочная грязь острова Кунашир в большей степени чем другие пелоиды и плацебо увеличила значения ПОМ. Сопочные грязи являются продуктами извержения грязевых вулканов, и также представлены в основном тонкодисперсным материалом. Терапевтическое воздействие на организм сопочные грязи оказывают благодаря своим реолого-физическим свойствам: пластичности, высокой теплоемкости, медленной теплоотдаче и содержанию биологически активных веществ: данные грязи часто содержат бор, бром, йод, литий и прочие микроэлементы. Частицы сопочной грязи способны проникать через неповрежденную кожу, оказывая воздействие на ткани, ускоряя обменные процессы. Также важную роль играют сорбционные свойства пелоида [3].

Данный эффект может быть связан с интенсификацией аппликацией окислительно-восстановительных процессов в коже, так как их ускорение вызывает потребление коферментов НАДН и ФАД. Постулат о том, что аппликации пелоидов вызывают усиление тканевого дыхания, увеличение активности окислительно-восстановительных ферментов и обменных процессов, было выведен и ранее [1].

Стоит отметить, что глинистые пелоиды (в т.ч. сопочные) обладают рядом преимуществ. Например, для сопочных грязей отмечается возможность долгого хранения без потери своих терапевтических свойств ввиду низкого содержания микроорганизмов [3], что увеличивает их ценность как лечебных препаратов.

Также важно понимать, что полученные нами эффекты могут быть следствием разных физических (в т.ч. теплоудерживающих и теплопроводящих) свойств исследуемых пелоидов. Повышение температуры кожи при грязелечении вызывает рефлекторные и гуморальные эффекты: увеличивается активность ферментов, скорость катализируемых ими биохимических реакций, активизируются биологически активные вещества, происходит стимуляция трофических, репаративных и регенеративных процессов, ускорению проведения нервного сигнала [1]. Однако, это не умаляет значения полученных нами результатов – разные тепловые свойства также являются следствием отличающегося происхождения и химизма пелоидов.

Проведенный же нами кластерный анализ указывает на разнообразие и разноплановость воздействия пелоидов разного происхождения и с разными физико-химическими свойствами на физиологию человеческого организма. Похожее воздействие вольгинской сапропели и сопочной грязи на кровоток сложно объяснить в силу их кардинально различных свойств и происхождения. Либо одни обладают аналогичными тепловыми свойствами, либо разные соединения в них оказывают похожий эффект на ткани.

Близость по физиологическому действию ундорской глины с каолином на лимфоток объяснима – и то, и другое является глинистым материалом. Отличное воздействие же сопочной грязи на ПОМ связано с широким разбросом значений изменения этого показателя в выборке. Понимание данной картины требуется проведение дальнейших исследований воздействия аппликаций разных пелоидов (в т.ч. из разных месторождений, но одной генетической группы) на разные физиологические параметры. Насколько нам известно, детальной работы по группированию лечебных грязей по воздействиям на организм человека проведено не было.

Несмотря на то, что многие исследования пелоидов применяли ослепление и рандомизацию [21,31,32], требуется больше доклинических и клинических исследований воздействия пелоидотерапии на физиологию организма с большим количеством испытуемых для создания надежной теоретической базы их применения.

Выводы. Методы ЛДФ и флуоресцентной спектроскопии (ФС) являются неинвазивными методами оценки воздействия аппликаций пелоидов на метаболизм кожного покрова. Было показано, что ундорская глина, а также вольгинская сапропель статистически достоверно улучшают микроциркуляцию лимфы в кожном покрове, в отличие от каолина (плацебо) и других пелоидов. Курильская сопочная грязь показала достоверный эффект увеличения ПОМ по сравнению с плацебо и другими пелоидами. Было выявлено воздействие пелоидов разного генезиса на физиологию ткани – одни оказывали воздействия на лимфоток, другие на кровоток или активность биохимических процессов.

Выявлена близость эффектов Вольгинской сапропели и сопочной грязи на кровоток, а также близость влияния ундорской глины (Ульяновская область) с каолином (плацебо) на лимфоток, а также, что по воздействию на ПОМ и лимфоток сопочная грязь острова Кунашир не похожа ни на один другой пелоид.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии при изучении каждой геохимической группы пелоидов (глин) позволяет выявить особенность их влияния на ключевые компоненты тканевого метаболизма кожного покрова, а также на микроциркуляцию крови и лимфы, что может быть с успехом использовано для их последующего клинического применения.

Литература / References

1. Болбатовский Г.Н., Мазур Н.В., Пирогова Л.А. Инновационные технологии в использовании природных лечебных грязей // Медицинские новости. 2014. № 8. С. 63–67 / Bolbatovskiy GN, Mazur NV, Pirogova LA. Innovatsionnye tekhnologii v ispol'zovanii prirodnykh lechebnykh gryazey [Innovative technologies in the use of natural therapeutic mud]. Meditsinskie novosti. 2014;8:63-7. Russian.
2. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции // Дремин В.В. [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 4. С. 42–49 / Dremine VV, et al. Vozmozhnosti lazernoy dopplerovskoy

floumetrii v otsenke sostoyaniya mikrogemolimfotsirkulyatsii [Possibilities of laser Doppler flowmetry in assessing the state of microhemolymph circulation]. Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2017;16(4):42-9. Russian.

3. Ежов В.В., Маркович О.В., Васенко В.И. Бальнеологические свойства и терапевтические эффекты вулканических грязей // Вестник физиотерапии и курортологии. 2017. Т. 23, №4. С. 43–48 / Ezhov VV, Markovich OV, Vasenko VI. Bal'neologicheskie svoystva i terapevticheskie efekty vulkanicheskikh gryazey [Balneological properties and therapeutic effects of volcanic mud]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2017;23(4):43-8. Russian.

4. Использование местных курортных факторов для лечения больных псориазом // Рассказов Н.И. [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2009. Т. 4, № 3. С. 32–36 / Rasskazov NI, et al. Ispol'zovanie mestnykh kurortnykh faktorov dlya lecheniya bol'nykh psoriazom [The use of local resort factors for the treatment of patients with psoriasis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;4(3):32-6. Russian.

5. Касимова С.К., Кондратенко Е.И. Влияние грязевых аппликаций на биофизические параметры кожи лица человека // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. Т. 2, № 2. С. 523–527 / Kasimova SK, Kondratenko EI. Vliyaniye gryazevykh aplikatsiy na biofizicheskie parametry kozhi litsa cheloveka [The influence of mud applications on the biophysical parameters of human facial skin]. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2010;2(2):523-7. Russian.

6. Касимова С.К., Кондратенко Е.И. Возрастные особенности лазерно-доплерографических параметров микроциркуляции кожи лица женщин и их изменение под влиянием аппликаций сульфидно-иловой лечебной грязи // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009. Т. 11, № 1. С. 865–868 / Kasimova SK, Kondratenko EI. Vozrastnye osobennosti lazerno-dopplerograficheskikh parametrov mikrotsirkulyatsii kozhi litsa zhenshchin i ikh izmenenie pod vliyaniem aplikatsiy sul'fidno-ilovoy lechebnoy gryazi [Age-related features of laser-dopplerographic parameters of the microcirculation of the skin of the face of women and their change under the influence of applications of sulfide-silt therapeutic mud]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2009;11(1):865-8. Russian.

7. Касимова С.К., Кондратенко Е.И., Ломтева Н.А. Возрастная динамика изменения температуры кожи лица женщин после грязевых аппликаций // Естественные науки. 2008. Т. 23, № 2. С. 62–66 / Kasimova SK, Kondratenko EI, Lomteva NA. Vozrastnaya dinamika izmeneniya temperatury kozhi litsa zhenshchin posle gryazevykh aplikatsiy [Age dynamics of changes in the temperature of the skin of the face of women after mud applications]. Estestvennyye nauki. 2008;23(2):62-6. Russian.

8. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11, № 1. С. 58–61 / Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. LDF-metriya kozhnogo krovotoka v razlichnykh oblastyakh tela [LDF-metry of skin blood flow in various areas of the body]. Regional'noe krovoobrashchenie i mikro-tsirkulyatsiya. 2012;11(1):58-61. Russian.

9. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 125 с. / Krupatkina AI, Sidorova VV. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2005. Russian.

10. Лечебные грязи озера Большой Тамбукан в медицинской реабилитации социально значимых заболеваний // Ефименко Н.В. [и др.] // Курортная медицина. 2015. № 2. С. 89–94 / Efimenko NV, et al. Lechebnye gryazi ozera Bol'shoi Tambukan v meditsinskoy reabilitatsii sotsial'no znachimykh zabolevaniy [Therapeutic mud of Lake Bolshoi Tambukan in the medical rehabilitation of socially significant diseases]. Kurortnaya meditsina. 2015;2:89-94. Russian.

11. Маньшина Н.В. Курортология для всех. За здоровьем на курорте. М.: Вече, 2007. 592 с. / Man'shina NV. Kurortologiya dlya vsehkh. Za zdorov'em na kurort [Balneology for everyone. For health at the resort]. Moscow: Veche; 2007. Russian.

12. Молекулярно-клеточные механизмы противовоспалительного действия пелоидов // Верба О.Ю. [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2005. Т. 116, № 2. С. 134–138 / Verba OYu, et al. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy protivovospalitel'nogo

deystviya peloidov [Molecular and cellular mechanisms of anti-inflammatory action of peloids]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2005;116(2):134–8. Russian.

13. Оценка микроциркуляторно-тканевых систем после косметологических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений // Глаголева Е.Н. [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 3. С. 25–30 / Glagoleva EN, et al. Otsenka mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem posle kosmetologicheskikh protsedur, napravlennykh na korrektsiyu vozrastnykh izmeneniy [Assessment of microcirculatory tissue systems after cosmetic procedures aimed at correcting age-related changes]. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020;19(3):25–30. Russian.

14. Пелюидотерапия заболеваний кожи // Пахнова Л.Р. [и др.] // Архангельский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 1. С. 8–21 / Pakhnova LR, et al. Peloidoterapiya zabolevaniy kozhi [Pelotherapy for skin diseases]. *Arkhangel'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;12(1):8–21. Russian.

15. Принципы и подходы к тестированию про-антиоксидантных свойств лечебных грязей in vitro // Павлюченко И.И. [и др.] // Фундаментальные исследования. 2014. Ч.1, № 4. С. 133–138 / Pavlyuchenko II, et al. Printsipy i podkhody k testirovaniyu pro-antioksidantnykh svoystv lechebnykh gryazey in vitro [Principles and approaches to testing the pro-antioxidant properties of therapeutic mud in vitro]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;1(4):133–8. Russian.

16. Соколова Т.А., Дронова Т.Я., Толпешта И.И. Глинистые минералы в почвах. Тула: Гриф и К, 2005. 336 с. / Sokolova TA, Dronova TYa, Tolpeshta II. Glinistyie mineraly v pochvakh [Clay minerals in soils]. Tula: Grif i K; 2005. Russian.

17. A Device for Comprehensive Noninvasive Diagnostics of the Tissue Microcirculation System of Human Skin / Sidorov V.V. [et al.] // *Biomedical Engineering*. 2021. Vol. 55, No. 4. P. 232–235 / Sidorov VV, et al. A Device for Comprehensive Noninvasive Diagnostics of the Tissue Microcirculation System of Human Skin. *Biomedical Engineering*. 2021;55(4):232–5.

18. Antonelli M., Donelli D. Effects of balneotherapy and spa therapy on levels of cortisol as a stress biomarker: a systematic review // *International Journal of Biometeorology*. 2018. Vol. 6, N2. P. 913–924 / Antonelli M, Donelli D. Effects of balneotherapy and spa therapy on levels of cortisol as a stress biomarker: a systematic review. *International Journal of Biometeorology*. 2018;6(2):913–24.

19. Biological properties of mud extracts derived from various spa resorts / Spilioti E. [et al.] // *Environmental Geochemical Health*. 2017. Vol. 39. P. 821–833 / Spilioti E, et al. Biological properties of mud extracts derived from various spa resorts. *Environmental Geochemical Health*. 2017;39:821–33.

20. Carbajo J.M., Maraver F. Salt water and skin interactions: new lines of evidence // *International Journal of Biometeorology*. 2018. Vol. 62, N8. P. 1345–1360 / Carbajo JM, Maraver F. Salt water and skin interactions: new lines of evidence. *International Journal of Biometeorology*. 2018;62(8):1345–60.

21. Circulating levels of adiponectin, resistin, and visfatin after mud-bath therapy in patients with bilateral knee osteoarthritis / Fioravanti A. [et al.] // *International Journal of Biometeorology*. 2015. Vol. 59, N11. P. 1691–1700 / Fioravanti A, et al. Circulating levels of adiponectin, resistin, and visfatin after mud-bath therapy in patients with bilateral knee osteoarthritis. *International Journal of Biometeorology*. 2015;59(11):1691–700.

22. Clay minerals in skin drug delivery / Viseras C. [et al.] // *Clay and clay minerals*. 2019. Vol. 67. P. 59–71 / Viseras C, et al. Clay minerals in skin drug delivery. *Clay and clay minerals*. 2019;67:59–71.

23. Clinical and anti-aging effect of mud-bathing therapy for patients with fibromyalgia / Maeda T. [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017. Vol. 444 (1–2). P. 87–92 / Maeda T, et al. Clinical and

anti-aging effect of mud-bathing therapy for patients with fibromyalgia. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017;444(1–2):87–92.

24. Daya M., Nair V. Traction-assisted dermatogenesis by serial intermittent skin tape application // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008. Vol. 122, № 4. P. 1047–1054 / Daya M, Nair V. Traction-assisted dermatogenesis by serial intermittent skin tape application. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;122(4):1047–54.

25. Effects of Spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis / Fioravanti A. [et al.] // *Rheumatology International*. 2011. Vol. 31. P. 879–882 / Fioravanti A, et al. Effects of Spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatology International*. 2011;31:879–82.

26. Gomes C. Naturotherapies Based on Minerals // *Geomaterials*. 2013. Vol. 3, N1. P. 1–14 / Gomes C. Naturotherapies Based on Minerals. *Geomaterials*. 2013;3(1):1–14.

27. Ng K.W., Lau W.M. Skin deep: the basics of human skin structure and drug penetration. *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015. P. 3–11 / Ng KW, Lau WM. Skin deep: the basics of human skin structure and drug penetration. *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015.

28. Peloids and pelotherapy: Historical evolution, classification and glossary / Gomes C. [et al.] // *Applied Clay Science*. 2013. Vol. 75–76. P. 28–38 / Gomes C, et al. Peloids and pelotherapy: Historical evolution, classification and glossary. *Applied Clay Science*. 2013;75–76:28–38.

29. Protective effects of a cream containing Dead Sea minerals against UVB-induced stress in human skin // Portugal-Cohen M. [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 18, N9. P. 781–788 / Portugal-Cohen M, et al. Protective effects of a cream containing Dead Sea minerals against UVB-induced stress in human skin. *Experimental Dermatology*. 2009;18(9):781–8.

30. Spa therapy: can be a valid option for treating knee osteoarthritis? / Tenti S. [et al.] // *International Journal of Biometeorology*. 2015. Vol. 59. P. 1133–1143 / Tenti S, et al. Spa therapy: can be a valid option for treating knee osteoarthritis? *International Journal of Biometeorology*. 2015;59:1133–43.

31. The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study / Tefner I.K. [et al.] // *Rheumatology International*. 2013. Vol. 33. P. 2569–2576 / Tefner IK, et al. The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. *Rheumatology International*. 2013;33:2569–76.

32. The effects of Tiszasüly and Kolop mud pack therapy on knee osteoarthritis: a double-blind, randomised, non-inferiority-controlled study / Király M. [et al.] // *International Journal of Biometeorology*. 2020. Vol. 64. P. 943–950 / Király M, et al. The effects of Tiszasüly and Kolop mud pack therapy on knee osteoarthritis: a double-blind, randomised, non-inferiority-controlled study. *International Journal of Biometeorology*. 2020;64:943–50.

33. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud / Kim J.H. [et al.] // *Natural Product Communications*. 2010. Vol. 5, № 3. P. 395–398 / Kim JH, et al. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud. *Natural Product Communications*. 2010;5(3):395–8.

34. Zoltzer H. Initial lymphatics-morphology and function of the endothelial cells // *Lymphology*. 2003. Vol. 36, N1. P. 7–25 / Zoltzer H. Initial lymphatics-morphology and function of the endothelial cells. *Lymphology*. 2003;36(1):7–25.

Библиографическая ссылка:

Зайцев А.Р., Лобанов А.А., Андронов А.В., Гришечкина И.А., Попов А.И. Экспериментальное исследование воздействия пелюидов на тканевую метаболизм // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 81–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-81-88.

Bibliographic reference:

Zaitsev AR, Lobanov AA, Andronov AV, Grishechikina IA, Popov AI. Eksperimental'noe issledovanie vozdeystviya peloidov na tkanevoy metabolizm [Experimental study of the effect of peloids on tissue metabolism]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:81–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-81-88. Russian.

УДК: 61.612.1.13.134

DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-89-92

ВЛИЯНИЕ МЕЛАКСЕНА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОБАЛЬТОВОЙ И ЦИНКОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.Х. ОГАНЕСЯН^{*,**}, В.Б. БРИН^{*,**}, О.Т. КАБISOV^{**}^{*}ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания^{**}ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания

Аннотация. Цель работы – изучение особенностей воздействия на гемодинамические симптомы кобальтовой и цинковой интоксикации при искусственной гипокальциемии в эксперименте и эффектов влияния мелаксена при этом. **Материалы и метод исследования.** Искусственная гипокальциемия у лабораторных крыс породы Вистар осуществлялась либо паратиреоидэктомией, либо введением препарата «Микальцик». В желудок с помощью зонда вводили хлорид кобальта в объёме 4 мг/кг ежедневно, в течение 30 дней, соли цинка вводили интрагастрально через зонд в дозе 20 мг/кг. Препарат «Мелаксен» вводился в дозировке 10 мг/кг. По окончании эксперимента определяли основные параметры системной гемодинамики. Артериальное давление определялось инвазивным способом введением пластикового катетера в бедренную артерию. Минутный объём крови измерялся через левую общую сонную артерию, когда термистор вводился в дугу аорты, гемодинамические параметры регистрировались на мониторе МХ-04. Расчет среднего артериального давления проводился по стандартным формулам, а частоту сердечных сокращений регистрировали на хирургическом мониторе. Применялись формулы расчета показателей ударного индекса, сердечного индекса, удельного периферического сосудистого сопротивления. **Результаты.** Установлено, что изолированное внутрижелудочное введение хлорида кобальта и цинка вызывает неблагоприятное влияние на системную гемодинамику, вызывая, в частности, артериальную гипертензию. Внутрижелудочное введение кобальта и цинка при экспериментальной гипокальциемии вызывает более выраженное изменение показателей системной гемодинамики. Использование мелатонина существенно снижает эти неблагоприятные эффекты при их введении на фоне гипокальциемии. **Заключение.** Токсическое влияние хлорида кобальта и цинка на фоне гипокальциемии, способствующее развитию и усугублению артериальной гипертензии – можно ослабить применением мелатонина, что требует дальнейшего изучения и определения возможности использования в клинической практике.

Ключевые слова: токсичные металлы, соли кобальта, соли цинка, системная гемодинамика, гипокальциемия, мелатонин.

EFFECT OF MELAXEN IN CONDITIONS OF ARTIFICIAL HYPOCALCEMIA ON HEMODYNAMIC MANIFESTATIONS OF COBALT AND ZINC INTOXICATION IN THE EXPERIMENT

D.H. OGANESYAN^{*,**}, V.B. BRIN^{*,**}, O.T. KABISOV^{**}^{*}North Ossetia State Medical Academy, st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania^{**}Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
st. Pushkinskaya, 47, Vladikavkaz, 362025 North Ossetia-Alania

Abstract: the research study is to investigate the peculiarities of the effect of the Melaxen in conditions of artificial hypocalcemia on the hemodynamic manifestations of cobalt and zinc intoxication in the experiment. **Materials and methods.** Experimental hypocalcemia in Wistar rats was created in two ways, the first - by parathyroidectomy, the second - by the administration of the Miacalcic. The rats were getting cobalt chloride via a probe intragastrically during one month at a dosage of 4 mg/kg daily and zinc chloride was administered in the same way of intake only at a dose of 20 mg/kg. The Melaxen was at a dose of 10 mg / kg also intragastrically. The functional state of the cardiovascular system was investigated at the end of the experiment by determining the main characteristics of systemic hemodynamics. We determined the following indicators: the blood pressure was investigated invasively (in a bloody way) by inserting a plastic catheter into the femoral artery; the minute volume of blood was measured by inserting a thermistor through the left common carotid artery into the aortic arch (the data was recorded using the MX-04 monitor); the value of the average blood pressure, the cardiac index, shock index and specific peripheral vascular resistance were calculated using special formulas; the heart rate was measured using a surgical monitor. **Results and its discussion.** Studies have shown that the observed changes in the parameters of systemic hemodynamics had manifested themselves in the form of arterial hypertension in isolated intragastric administration of cobalt and zinc chloride. In experimental hypocalcemia, intragastric administration of metals caused more pronounced changes of the systemic hemodynamics' parameters. **Conclusion.** The use of melatonin weakened the effect of cobalt and zinc when they acted against the background of hypocalcemia.

Keywords: heavy metals, cobalt chloride, zinc chloride, hemodynamics, hypocalcemia, melatonin.

В организме взрослого человека суммарно находится порядка 1,5 кг кальция, являющегося важным микроэлементом максимально локализованным в костной ткани. Он необходим для роста костной ткани, обеспечения сокращения миокарда, всей гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, участвует в

передаче сигналов внутри клетки, в синаптической передаче, в процессах свертывания крови, обеспечении внутримембранного транспорта ионов и пр. Поступление кальция в организм осуществляется извне [6].

Изучены механизмы регуляции концентрации кальция в крови. Постоянство его концентрации в ор-

организме поддерживается его реабсорбцией в канальцевом аппарате почек, всасыванием в кишечнике и метаболизмом в костной ткани [3,4]. В регуляции кальциевого гомеостаза участвуют кальций регулирующие гормоны – *паратиреоидный гормон (паратирин), кальцитонин и кальцитриол*, использование которых в эксперименте позволяет изменять кальциевый гомеостазис [2]. Нарушение постоянства концентрации кальция в организме может вести к развитию многообразных патологических процессов. Так, при гипокальциемии поражается сердечно-сосудистая система в виде желудочковых аритмий, застойной сердечной недостаточности, фибрилляции желудочков и остановки сердца [1].

Такой эссенциальный жизненно важный микроэлемент, как *кобальт*, при избыточном поступлении в организм является чрезвычайно токсичным, поскольку микроэлементы только в определенных диапазонах концентраций являются необходимыми и безвредными для живого организма [8]. Избыточное содержание *кобальта* оказывает кардиотоксический эффект, в частности обуславливая развитие инфаркта миокарда и артериальную гипертензию [10–12].

Другой металл – *цинк* – участвует в обеспечении около двухсот важнейших биохимических реакций, являясь кофактором различных ферментов, соучастником всех видов обмена [5]. Он стабилизирует клеточные мембраны и обеспечивает эффективность системы антиоксидантной защиты. *Цинк* обеспечивает также ферментную активацию секреции и реабсорбции веществ в почках [9].

Избыток токсических доз *цинка* и *кобальта* в организме ведет к уменьшению концентрации *кальция* в крови (гипокальциемии), и в костной ткани [7]. Это объясняется вытеснением *кальция* из транспортных систем избытком *цинка* и *кобальта*, с нарушением усвоения фосфора и последующим развитием остеопороза. В экспериментальных исследованиях установлена роль недостатка этих металлов в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [13,14], но научных данных о влиянии избытка *цинка* и *кобальта* на системную гемодинамику и связи его с процессами обмена *кальция* – крайне мало.

Цель исследования – изучение возможностей коррекции гемодинамических проявлений кобальтовой и цинковой интоксикации при искусственной гипокальциемии в эксперименте применением *мелаксена* (мелатонина).

Материалы и методы исследования. Общее количество экспериментальных животных – 140 крыс-самцов линии Вистар массой 270–300 г. Выделено 14 групп животных: 1-я группа – интактные крысы, 2-я группа – животные с экспериментальной гипокальциемией, вызванной подкожным введением препарата «Миакальцик», 3-я группа – крысы с гипокальциемией после удаления паращитовидных желез, *паратиреоидэктомии* (ПТЭ), 4-я группа – с

изолированным *внутрижелудочном* (в/ж) введение препарата «Мелаксен», 5-я группа – крысы с изолированным в/ж введением хлорида кобальта, 6-я группа – крысы с изолированным в/ж введением цинка, 7-я группа – крысы с в/ж введением хлорида *кобальта* и создаваемой гипокальциемией путем подкожного введения препарата «Миакальцик», 8-я группа – крысы с в/ж введением хлорида *кобальта* и создаваемой гипокальциемией путем ПТЭ, 9-я группа – крысы с в/ж введением *цинка* и создаваемой гипокальциемией путем подкожного введения препарата «Миакальцик», 10-я группа – крысы с в/ж введением *цинка* и создаваемой гипокальциемией путем ПТЭ, 11-я группа – крысы с сочетанным в/ж введением *кобальта*, препарата «Мелатонин», на фоне гипокальциемии, вызванной введением препарата «Миакальцик», 12-я группа – крысы с сочетанным в/ж введением *кобальта*, препарата «Мелатонин» на фоне создаваемой гипокальциемии путем ПТЭ, 13-я группа – крысы с сочетанным в/ж введением *цинка*, препарата «Мелаксен», на фоне гипокальциемии, созданной путем введения препарата «Миакальцик», 14-я группа – крысы с сочетанным в/ж введением *цинка*, препарата «Мелатонин» на фоне создаваемой гипокальциемии путем ПТЭ.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный.

Первая модель гипокальциемии создавалась путем хирургического удаления паращитовидных желез у экспериментальных животных. Через 1,5 месяца после ПТЭ определяли уровень *кальция* в плазме крови и отбирали животных с наиболее выраженной гипокальциемией для дальнейших экспериментов. Другой вид гипокальциемии создавался путём каждодневного введения препарата «Миакальцик» – в размере 0,6 МЕ/100 г веса животного. В опыт отбирались крысы с отчетливой гипокальциемией (0,981/0,849 ммоль/л) ($N=2,27/2,56$) (содержание *кальция* в крови/в плазме). Концентрацию *кальция* определяли на анализаторе электролитов АЭК-01. Хлорид *кобальта* (4 мг/кг) и хлорид *цинка* (20 мг/кг) вводились ежедневно интрагастралью, *мелатонин* (препарат «Мелаксен» вводился (в/ж) в дозировке 10 мг/кг.

Через 30 дней эксперимента определяли артериальное давление – способом катетеризации бедренной артерии (катетер заполнялся 10 % раствором гепарина и подключался к электроманометру «ДДА» монитора МХ-04; с целью измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводили термистор МТ-54М, физиологический раствор комнатной температуры объёмом 0,2 мл вводили в правое предсердие через катетеризированную правую яремную вену; кривые терморазведения регистрировались на самописце ЭПП-5). Рассчитывались *среднее артериальное давление* (САД), *сердечный*

индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась с помощью монитора МХ-04.

Внутрижелудочное введение цинка и кобальта обеспечивало значительное изменение показателей гемодинамики: снижение СИ из-за уменьшения УИ относительно значений контроля, увеличение ЧСС у

Таблица

Показатели системной гемодинамики при искусственной гипокальциемии на фоне введения мелаксена в условиях интоксикации солями кобальта и цинка

Условия опыта	Стат. показатель	Среднее артериальное давление (мм рт.ст)	Частота сердечных сокращений (уд.в мин.)	Сердечный индекс (мл/100г)	Ударный индекс (мл/100г)	Удельное периферическое сосудистое сопротивление (усл.ед)
Серия 1 Фон (Интактные)	$M \pm m$	103,3±0,81	380±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
Серия 2 «МИКАЛЬЦИК»	$M \pm m$ p	109,3±1,9 *	409±7,33 *	47,20±1,06 *	0,163±0,005 *	1,58±0,34 -
Серия 3 ПТЭ	$M \pm m$ p	108,3±2,26 *	389,5±8,66 **	56,69±1,46 **	0,151±0,002 **	1,62±0,082 -
Серия 4 «МЕЛАКСЕН»	$M \pm m$ p	107,3±2,1 *	391±6,44 **	50,20±1,08 **	0,155±0,005 **	1,51±0,36 -
Серия 5 Кобальт	$M \pm m$ p	131,2±2,19 **	402±4,89 *	42,92±1,059 **	0,106±0,002 **	2,45±0,076 **
Серия 6 Цинк	$M \pm m$ p	127,4±3,31 **	388±10,46 **	44,32±1,78 **	0,114±0,005 **	2,31±0,089 **
Серия 7 Кобальт + «Микальцик»	$M \pm m$ p	139,2±2,8 **	404±9,6 *	42,50±2,08 **	0,103±0,006 **	2,63±0,106 **
Серия 8 Кобальт+ПТЭ	$M \pm m$ p	136±2,3 **	405±6,2 *	45,64±1,03 *	0,112±0,002 **	2,39±0,053 **
Серия 9 Цинк+«Микальцик»	$M \pm m$ p	135,1±3,6 **	400±8,2 *	42,09±2,6 **	0,105±0,005 **	2,66±0,223 **
Серия 10 Цинк+ПТЭ	$M \pm m$ p	127,8±2,78 **	420,2±3,96 **	40,87±1,20 **	0,097±0,003 **	2,53±0,124 **
Серия 11 Мел. + коб.+«Микальцик»	$M \pm m$ p	120,9±3,80 **	372,1±10,5 **	46,92±2,27 *	0,135±0,003 **	1,87±0,17 **
Серия 12 Мел.+коб.+ПТЭ	$M \pm m$ p	123,3±2,21 **	385,5±8,79 **	41,89±1,29 **	0,108±0,001 **	2,37±0,071 **
Серия 13 Мел.+цинк+«Микальцик»	$M \pm m$ p	114,4±2,13 **	392±7,94 **	41,19±1,23 **	0,106±0,003 **	2,26±0,079 **
Серия 14 Мел.+цинк+ПТЭ	$M \pm m$ p	123,8±2,11 **	419±7,74 **	40,60±1,26 **	0,096±0,003 **	2,45±0,081 **

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 с группой №3;
 (##) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №4;
 (!) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №5;
 (!!) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №6;
 (\$) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №7;
 (\$\$) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №8;
 (^) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №9;
 (^^) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению группой №10.

Статистическая обработка результатов, учитывая количество выборок и нормальное распределение рядов сравнения, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка ($W_{\phi} \gg W_m$), проводилась с применением «t» критерия Стьюдента 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. При интрагастральным введением хлорида кобальта и цинка происходило достоверное увеличение САД по сравнению с интактной группой животных, что было обусловлено достоверным увеличением УПСС (табл.).

экспериментальных животных, получавших изолированно хлорид кобальта и цинка относительно фоновых значений. Эти показатели соответствуют активации симпатического звена вегетативной нервной системы при хронической кобальтовой и цинковой интоксикации.

Показатели системной гемодинамики в экспериментальной группе животных, с изолированными моделями гипокальциемии, получавшими синтетический кальцитонин лосося («Микальцик») и синтетический аналог гормона эпифиза мелатонина («Мелаксен»), а также после ПТЭ, статистически не отличались от контрольных величин.

У животных с экспериментальными моделями гипокальциемии при введении хлорида кобальта выявлено достоверное повышение САД по сравнению с фоновой группой животных, и отсутствие изменений относительно группы, изолированно получавших хлорид кобальта, что было обусловлено наличием ярко выраженных изменений УПСС. Одновременно с этим происходило падение СИ и УИ относительно контроля, что свидетельствовало об ухудшении насосной функции сердца в условиях гипокальциемии при интоксикации хлоридом кобальта.

У животных с экспериментальными моделями гипокальциемии, и с в/ж введением токсических доз хлорида цинка отмечались сходные изменения показателей, аналогичных введению токсических доз хлорида кобальта на фоне гипокальциемии.

В группах с экспериментальными моделями гипокальциемии введение «Мелаксена» на фоне интоксикации солями кобальта приводило к меньшему приросту величин САД, чем в группе животных, изолированно получавших хлорид кобальта, что связано с менее выраженными изменениями УПСС. Констатируется восстановление СИ и УИ относительно значений показателей в группе животных с изолированным введением кобальта, что позволяет говорить о

некотором улучшении насосной функции сердца в условиях гипокальциемии и введения мелаксена.

В группах животных, где таким же способом вызывали снижение кальция в организме, и так же вводили мелаксен, но уже на фоне токсических доз цинка была выявлена аналогичная картина восстановления.

Выводы:

1. Изолированное введение крысам токсических дозировок хлорида кобальта и цинка вызывает артериальную гипертензию.

2. Интоксикация металлами на фоне гипокальциемии ведет к более выраженным изменениям параметров системной гемодинамики

3. Применение мелатонина ослабляет действие кобальта и цинка при их поступлении на фоне гипокальциемии.

Литература / References

1. Архипова Н.Н. Роль тиреокальцитонина и паратиреоидного гормона в сохранении фосфатно-кальциевого гомеостаза // Практическая медицина. 2008. № 27. С. 25–27 / Arkhipova NN. Rol' tireokaltsitonina i paratireoidnogo gormona v sokhraneni fosfatno-kal'tsievogo gomeostaza [The role of thyrocalcitonin and parathyroid hormone in maintaining calcium-phosphorus homeostasis]. Prakticheskaya meditsina. 2008;27:25–7. Russian.
2. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №2. С. 38–46 / Akhpolova VO, Brin VB. Obmen kal'tsiya i ego gormonal'naya Regulyatsiya [Calcium metabolism and its hormonal regulation]. Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii. 2017;2:38–46. Russian.
3. Брин В.Б. Избранные лекции по современной физиологии под ред. акад. РАН М.А. Островского, чл.-корр. РАН А.Л. Зефирова. Казань, 2010. С. 216–242 / Brin VB. Izbrannyye leksii po sovremennoy fiziologii pod red. akad. RAN M.A. Ostrovskogo, chl.-korr. RAMN A.L. Zefirova [Se-lected Lectures on Modern Physiology, ed. acad. RAS M.A. Ostrovsky, corresponding member. RAMN A.L. Zefirova]. Kazan'; 2010. Russian.
4. Бузоева М.Р., Брин В.Б. Влияние подкожного и внутривенного введения молибдата аммония на водовыделительную и электролитовыделительную функцию почек при экспериментальном гипопаратиреозе // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 3. С. 170–171 / Buzoeva MR, Brin VB. Vliyanie podkozhnogo i vnutrizheludchnogo vvedeniya molibdata ammoniya na vodovydeltel'nyuyu i elektro-litovydelitel'nyuyu funktsiyu pochk pri eksperimental'nom gipoparatireoze [Influence of subcutaneous and intragastric administration of ammonium molybdate on water excretion and electrolyte excretion of kidney function in experimental hypoparathyroidism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;3:170–1. Russian.
5. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России). Новосибирск: Изд-во СО РАН, 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.
6. Иорданская Ф.А., Цепкова Н.К. Кальций в крови: диагностическое и прогностическое значение в мониторинге функционального состояния высококвалифицированных спортсменов // Вестник спортивной науки. 2009. № 3. С. 33–35 / Iordanskaya FA, Tsepkova NK.

Kal'tsiy v krovi: diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie v monitoringe funktsional'nogo so-stoyaniya vysokokvalifitsirovannykh sportmenov [Calcium in the blood: diagnostic and prognostic value in monitoring the functional state of highly qualified athletes]. Vestnik sportivnoy nauki. 2009;3:33–5. Russian.

7. Ревакин А.О., Каркищенко Н.Н., Шустова Е.Б., Каркищенко В.Н., Ксенофонтова Д.А. Влияние колебаний содержания металлов в крови на их содержание в тканях лабораторных животных при нормальном и избыточном пищевом потреблении // Биомедицина. 2013. №4. С. 16–28 / Revyakin AO, Karkishchenko NN, Shustova EB, Karkishchenko VN, Kse-nofontova DA. Vliyanie kolebaniy soderzhaniya metallov v krovi na ikh soderzhanie v tkanyakh laboratornykh zhivotnykh pri normal'-nom i izbytochnom pishchevom potreblenii [The influence of fluctuations in the content of metals in the blood on their content in the tissues of laboratory animals with normal and excessive food intake]. Biomeditsina. 2013;4:16–28. Russian.

8. Смирнов А.В., Эмануэль В.Л., Волков М.М., Каюков И.Г. Гомеостаз кальция и фосфора: норма и патология // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. № 5. С. 32–43 / Smirnov AV, Emanuel' VL, Volkov MM, Kayukov IG. Gomeostaz kal'tsiya i fosfora: norma i patologiya [Calcium and phosphorus homeostasis: norm and pathology]. Kliniko-laboratornyy konsilium. 2010;5:32–43. Russian.

9. Циммерман М. Микроэлементы в медицине. Москва: Арнебия, 2006. 232 с. / Tsimmerman M. Mikroelementy v meditsine [Trace elements in medicine]. Moscow: Arnebiya; 2006. Russian.

10. Цаллаева Р.Т., Брин В.Б. Влияние внутривенного и подкожного введения хлорида цинка на электролитно-водовыделительную функцию почек при экспериментальной гипокальциемии // Современные проблемы науки и образования. 2014. №2. С. 1–7 / Tsallaeva RT, Brin VB. Vliyanie vnutrizheludchnogo i podkozhnogo vvedeniya khlorida tsinka na elektrolito-vodovydeltel'nyuyu funktsiyu pochk pri eksperimental'noy gipokal'tsiemii [Influence of intragastric and subcutaneous administration of zinc chloride on the electrolyte-water excretion function of the kidneys in experimental hypocalcemia]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;2:1–7. Russian.

11. Брин В.Б., Митсиев А.К., Кабисов О.Т., Митсиев К.Г. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертензии и кардиопатии у экспериментальных животных. Патент 2462762 Российская Федерация МПК G09B 23/28 (2006.01). № 2011128446/14; заявл. 08.07.2011; опублик. 27.09.2012 / Brin VB, Mitsiev AK, Kabisov OT, Mitsiev KG. A method for modeling chronic toxic arterial hypertension and cardiopathy in experimental animals. Patent 2462762 Russian Federation IPC G09B 23/28 (2006.01). No. 2011128446/14; dec. 07/08/2011; publ. 09/27/2012. Russian.

12. Митсиев А.К., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертензии и кардиопатии. Патент 2364947 Российская Федерация МПК G09B 23/28 (2006-01-01). №2008114661/14; заявл. 14.04.2008. опублик. 20.08.2009 / Mitsiev AK, Brin VB, Kabisov OT. A method for modeling chronic toxic arterial hypertension and cardiopathy. Patent 2364947 Russian Federation IPC G09B 23/28 (2006-01-01). No. 2008114661/14; dec. 04/14/2008. publ. 20.08.2009. Russian.

13. Linna A., Oksa P., Groundstroem K., Halkosaari M., Palmroos P. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart // Occupational and Environmental Medicine. 2004. Vol. 61, № 11. P. 877–885 / Linna A, Oksa P, Groundstroem K, Halkosaari M, Palmroos P. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. Occupational and Environmental Medicine. 2004;61(11):877–85.

14. Reunanen A., Knekt P., Marniemi J. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death // Eur. J. Clin. Nutr. 1996. № 50 (7). P. 431–438 / Reunanen A, Knekt P, Marniemi J. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death. Eur. J. Clin. Nutr. 1996;50(7):431–8.

Библиографическая ссылка:

Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Влияние мелаксена в условиях искусственной гипокальциемии на гемодинамические проявления кобальтовой и цинковой интоксикации в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 89–92. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-89-92.

Bibliographic reference:

Oganesyanyan DH, Brin VB, Kabisov OT. Vliyanie melaksena v usloviyakh iskusstvennoy gipokal'tsiemii na gemodinamicheskie proyavleniya kobal'tovoy i tsinkovoy in-toksikatsii v eksperimente [Effect of melaxen in conditions of artificial hypocalcemia on hemodynamic manifestations of cobalt and zinc intoxication in the experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:89-92. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-89-92. Russian.

**ЭРИТРОЦИТЫ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС
(обзор литературы)**

А.А. ХАДАРТЦЕВ, Э.М. НАУМОВА, Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ, Р.В. ГРАЧЕВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Введение. Старение эритроцитов обуславливает снижение активности ферментов, участвующих в структурировании их мембран. Повреждение эритроцитов ведет к их запрограммированной смерти – *эриптозу* (квазиапоптозу). Выявляется сморщивание клетки, везикуляция клеточной мембраны, перемещение фосфатидилсерина из внутреннего слоя мембраны клетки на их поверхность. Иницируется окислительный стресс, увеличивается концентрация цитозольного Ca^{2+} и активируется *p38*-киназа, экспрессирующаяся в эритроцитах. Эриптоз обеспечивает механизм удаления дефектных эритроцитов. **Материал и методы исследования.** В обзоре использован анализ результатов исследований, опубликованных в российской поисковой системе *Elibrary* за последние 5 лет. **Результаты и их обсуждение.** Определено участие адреналина в регуляции *эриптоза*. Имеется прямая корреляционная зависимость между числом эритроцитов с активной *каспазой-3* и числом клеток с экспонированным *фосфатидилсерин*ом, и между числом эритроцитов с повышенным содержанием свободных ионов кальция в цитозоле и количеством клеток с экспонированным *фосфатидилсерин*ом. Процессами пролиферации и созревания эритроидных предшественников управляет *эритропоэтин*, который связывается с рецептором на эритрокариоцитах, обуславливая гомодимеризацию, связанную с рецептором *тирозиновой киназы Jak2*. При окислительном стрессе и воздействии *простагландина E2*, в присутствии ионов кальция меняется проницаемость мембран эритроцитов, а также их вязко-эластические свойства. *Эритропоэтин*, через изменение активности *NO*-синтаз, обеспечивает динамику оксида азота, участвует в регуляции прооксидантно-антиоксидантного баланса, является модулятором кислородсвязывающих свойств крови, обеспечивая коррекцию гипоксии. Определено взаимодействие *эриптоза* и окислительного стресса при различной патологии – в педиатрии, кардиологии, неврологии, акушерстве, эндокринологии. Перспективно использование *эритропоэтина*, как стимулятора активности мезенхимальных стволовых клеток, в целях реабилитационно-восстановительной медицины. **Заключение.** Универсальности механизмов окислительного стресса в живой природе диктует необходимость детального изучения связей и механизмов оксидативного стресса у человека в норме и патологии, значимости *эриптоза*, как одного из факторов жизнедеятельности.

Ключевые слова: эриптоз, эритроциты, эритропоэтин, гипоксия, окислительный стресс.

**ERYTHROCYTES AND OXIDATIVE STRESS
(literature review)**

A.A. KHADARTSEV, E.M. NAUMOVA, B.G. VALENTINOV, R.V. GRACHEV

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

Abstract. Introduction. Aging of erythrocytes causes a decrease in the activity of enzymes involved in the structuring of their membranes. Damage to erythrocytes leads to their programmed death - *eryptosis* (quasi-apoptosis). There is wrinkling of the cell, vesiculation of the cell membrane, movement of phosphatidylserine from the inner layer of the cell membrane to their surface. Oxidative stress is initiated, the concentration of cytosolic Ca^{2+} increases. Expressed in erythrocytes *p38-kinase* is activated. Eryptosis provides a mechanism for the removal of defective red blood cells. **Material and methods.** The review uses an analysis of the results of research in the Russian *Elibrary* system over the past 5 years. **Results.** The participation of adrenaline in the regulation of *eryptosis* was determined. There is a direct correlation between the number of erythrocytes with active *caspase-3* and the number of cells with exposed *phosphatidylserine*, and between the number of erythrocytes with an increased content of free calcium ions in the cytosol and the number of cells with exposed phosphatidylserine. The processes of proliferation and maturation of erythroid precursors are controlled by *erythropoietin*. It binds to a receptor on erythrocytes, causing homodimerization associated with the *tyrosine kinase receptor Jak2*. Under oxidative stress and exposure to *prostaglandin E2*, in the presence of calcium ions, the permeability of erythrocyte membranes, as well as their viscoelastic properties, changes. *Erythropoietin*, through a change in the activity of *NO*-synthase, provides the dynamics of nitric oxide, is involved in the regulation of the prooxidant-antioxidant balance. It is also a modulator of the oxygen-binding properties of the blood, providing a correction of hypoxia. The interaction of *eryptosis* and oxidative stress was determined in various pathologies - in pediatrics, cardiology, neurology, obstetrics, endocrinology. The use of *erythropoietin* as a stimulator of the activity of mesenchymal stem cells is promising for the purpose of rehabilitation and regenerative medicine. **Conclusion.** The universality of the mechanisms of oxidative stress in wildlife dictates the need for a detailed study of the relationships and mechanisms of oxidative stress in humans in normal and pathological conditions, the importance of *eryptosis* as one of the factors of vital activity.

Keywords: eryptosis, erythrocytes, erythropoietin, hypoxia, oxidative stress.

Введение. Морфофункциональной единицей системы крови является *эритроцит*, в котором осуществляются процессы *эритропоэза* и *эритродиуреза*,

баланс между которыми обеспечивается пулом циркулирующих в крови *эритроцитов* и соответствующими механизмами регуляции. Под *эритродиурезом*

зом (*erythrodiaresis* – эритро- + греч. *diaresis* – разделение) – понимается физиологический процесс разрушения, естественной гибели *эритроцита*, который осуществляется через 90-120 дней после его рождения в сосудистых пространствах ретикулогистиоцитарной системы. Содержащие белок гемоглобин *эритроциты* являются безъядерными форменными элементами крови, клетками-предшественниками которых являются ретикулоциты. К старению *эритроцитов* ведет снижение активности ферментов, отвечающих за структуру их мембран, с нарушением деформируемости, проницаемости и других свойств. Повреждение эритроцитов в ходе кровообращения способствует их программированной смерти, или *эритроптозу* (квазиапоптозу). При этом происходит сморщивание клетки, везикуляция клеточной мембраны, *фосфатидилсерин* из внутреннего слоя клеточной мембраны перемещается на поверхность клетки. После идентификации макрофаги захватывают *эритроцит* и разлагают его. При *эритроптозе* включается окислительный стресс, увеличивается концентрация цитозольного Ca^{2+} и активируется *p38-киназа*, которая экспрессируется в *эритроцитах*. *Эритроптоз* является важным механизмом удаления дефектных *эритроцитов* для предотвращения внутрисосудистого гемолиза, а также для удаления зараженных патогенами эритроцитов (например, при малярии), препятствуя паразитемии. Однако, усиленный *эритроптоз* может ухудшать капиллярное кровообращение поскольку адгезия *эритрозных* эритроцитов к внутренней поверхности сосудов обуславливает нарушение микроциркуляции. Понимание механизмов программированной гибели эритроцитов будет способствовать направленному созданию новых схем лечения больных [1,61,63-65].

Цель обзора: представить современные представления о свойствах эритроцитов в процессе их псевдоапоптоза – *эритроптоза* и значимости при этом окислительного стресса.

Материалы и методы исследования. В обзоре использован анализ результатов исследований, опубликованных в российской поисковой системе *Elibrary* за последние 5 лет.

Основные результаты. В [11,17,57] установлено, что адреналин, фенилэфрин, гексопреналин и адrenoблокаторы (йохимбин, атенолол, пропранолол) оказывают разновекторные воздействия на *эритроциты* и активацию *адренорецепторов* (АР): α_1 -АР – повышают скорость агглютинации эритроцитов человека, β_2 -АР – снижают ее, а активация α_2 -АР и β_1 -АР не влияет на нее. Повышение скорости агглютинации эритроцитов адреналином объясняется активацией фосфолипазы A_2 , циклооксигеназы и кальмодулина и выходом из эритроцита ионов K^+ , что подтверждается блокированием этой способности индометацином, трифлуоперазином и хлоридом бария.

Тем самым подтверждается участие адреналина в регуляции *эритроптоза*. Выявлена прямая корреляция между числом эритроцитов с активной *каспазой-3* и числом клеток с экспонированным *фосфатидилсерин*ом, а также между числом эритроцитов с повышенным содержанием свободных ионов кальция в цитозоле и количеством клеток с экспонированным *фосфатидилсерин*ом. отмечается непосредственная активация *каспазы-3*. В стареющих или подвергнутых окислительному стрессу *эритроцитах* происходит снижение активности аминифосфолипид-транслоказы, которая поддерживает функциональную асимметрию мембранных фосфолипидов, экстернализацию *фосфатидилсерина* и опосредованную *каспазой-3* деградацию белка, являющегося ионным обменником, фиксирующим цитоскелет в мембране и связывающим ферменты гликолиза. При истощении запасов АТФ в эритроцитах *эритроптоз* вызывается через активацию *протеинкиназы C* и фосфорилирования не селективных катионных каналов, обуславливающих открытие и вход ионов кальция в клетку [10,14,58].

При дифференцировке эритропоэтинзависимых кроветворных клеток осуществляется образование эритроцитарных белков. *Эритропоэтин* (ЭПО) управляет процессами пролиферации и созревания эритроидных предшественников. Связывание ЭПО с его рецептором на эритрокариоцитах вызывает гомодимеризацию, ассоциированную с рецептором *тирозин*овой киназы *Jak2* (*Janus kinase 2*), фосфорилирующей молекулу рецептора по восьми остаткам тирозина, саму себя и цитозольный фактор транскрипции *STAT5* (*signal transducer and activator of transcription 5*), локализующийся в ядре и усиливающий экспрессию *антиапоптотического гена BCL-XL*. При взаимодействии фосфорилированных остатков тирозина с белком *p85* активируется *PI3-киназа*, фосфорилирующая путем связывания с протеинкиназой – *Akt* ядерный транскрипционный фактор *GATA-1*. Этот фактор экспрессируется в эритроидных клетках. Передвигаясь по магистральным сосудам, эритроциты совершают поступательные движения, одновременно вращаясь вокруг своей оси, фильтруя и осаждавая на своей поверхности компоненты плазмы крови. Удаленные от оси вращения области эритроцита уязвимы к повреждениям, в частности иммунными комплексами. В области дуги аорты эритроциты подвергаются сепарации, при которой молодые клетки поступают в головной мозг, а старые (дегенеративные) – на периферию. *Эритроциты* меняют свои вязкостно-эластические свойства, меняя степень сродства между белками цитоскелета. Мембраны эритроцитов плохо проницаемы для катионов, так как в них нет каналов ионов натрия, а каналы ионов калия открываются лишь при увеличении концентрации внутриклеточного кальция, поступление которого в эритроциты происходит через неспецифические ионные каналы *TRPC6* (*transient receptor potential channel 6*), которые

активируются в условиях окислительного стресса и воздействии *простагландина E2*. Предполагается наличие в клетках каналов ионов кальция *L*-типа, что подтверждается блокированием входящего тока кальция производными дигидропиридина в эксперименте [15,58]. Продукция ЭПО – это ответ генома клетки на гипоксию для обеспечения внутриклеточных и системных ответов на гипоксическое воздействие, модулированием механизмов транспорта кислорода кровью. При этом активируется *гипоксией-индуцированный фактор-1*, *hypoxia-inducible factor-1 α* (*HIF-1 α*) – в тканях, ответственных за адаптацию организма к дефициту кислорода, включая генерализированные приспособительные ответы кардиомиоцитов, нервных клеток, уменьшается содержание малонового диальдегида, повышается активность супероксиддисмутазы при вызванной ванкомицином нефротоксичности. ЭПО воздействует на активность NO-синтаз, продукцию оксида азота и пероксинитрита, участвует в регуляции прооксидантно-антиоксидантного баланса. Определено взаимодействие между активностью супероксиддисмутазы 3 типа и экспрессией гена ЭПО при реакции тканей на гипоксию. Обосновано его применение в качестве модулятора кислородсвязывающих свойств крови и коррекции гипоксии. Поэтому ЭПО может использоваться в спорте, как допинг [14,33,36,56].

Представляется терапевтически актуальной возможность использования ЭПО, как стимулятора активности мезенхимальных стволовых клеток, которые применяются в регенеративной медицине при воспалительно-дегенеративных процессах. Эффективность их применения зависит от гипоксии в очаге поражения. Установлено, что ЭПО, кроме активации *эритрона*, оказывает также антигипоксическое, анти-апоптотическое и ангиогенное действие [13].

Выявлены молекулярные механизмы воздействия ЭПО на липидные мембраны эритроцитов при беременности, плацентарная экспрессия ЭПО при преэклампсии [34,45].

Окислительный стресс изучается в многочисленных медико-биологических исследованиях, объектом которых, кроме человека, являются насекомые (дрозофилы) [31], ягоды (виноград) [52], растения (пшеница, рожь, картофель) [3,8,28,29,51], животные (мыши, телята) [2,42], моллюски [37]. Это свидетельствует об универсальности механизмов окислительного стресса в живой природе и необходимости их детального изучения. Однако, самым значимым является анализ связей и механизмов оксидативного стресса у человека в норме и патологии, значимости *эритроза*, как одного из факторов жизнедеятельности.

Показано, что окислительный стресс способствует развитию *эритроза*, найдены природные соединения (этанольный экстракт оболочки семян тamarинда), эффективно противодействующие этому

процессу. Окислительный стресс является триггером ускоренной гибели эритроцитов при *эритрозе*, поэтому выявление антиоксидантных и антиэритрогенных средств для лечения связанных со стрессом заболеваний – является весьма востребованным. Изучены антиоксидантные и антиэритрогенные свойства *этанольного экстракта оболочки семян тamarинда (TSCEE)*, действующие против индуцированного окислительного стресса и *эритроза*. Наличие вторичных метаболитов в экстракте *TSCEE* определяли с помощью колоночной хроматографии. Активные функциональные группы в экстракте исследованы при помощи инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье. Установлены антиоксидантный потенциал экстракта *TSCEE*, а также способность защищать *эритроциты* при оценке таких маркеров *эритроза*, как *активные формы кислорода (АФК)*, внутриклеточный уровень Ca^{2+} и экстернализация фосфатидилсерина. Отмечено снижение уровня ПОЛ, содержания карбонильных групп в белках, восстановление внутриклеточного уровня *глутатиона (GSH)*, активация антиоксидантных ферментов и ферментов, участвующих в восстановлении пула *GSH*. *TSCEE* может стать перспективным терапевтическим фактором лечения *эритроза*, вызванного окислительным стрессом, и последующей анемии при различных заболеваниях [35]. Выявлены основные показатели *эритроза* и их корреляция с гематологическими показателями и полом, дефицитом железа [33,36,59]. Изучены механизмы управляющего и токсического действия ионов цинка на *эритроциты* человека. Установлены – обратная зависимость между динамикой внутриклеточного пула лабильного цинка и эстеразной активностью *эритроцитов* при моделировании окислительного стресса, прямое участие Zn^{2+} в запуске *эритроза*, триггером которого является увеличение *прооксидантов* по отношению к *антиоксидантам*. Полученные результаты обосновывают наличие в *эритроцитах* человека механизмов регуляции лабильного пула цинка и тонкой грани между его «эссенциальными» и токсическими свойствами, нарушение которых могут обусловить инициацию патологических процессов. Приводится пример сахарного диабета II типа, в котором цинковый гомеостаз сыграл важную роль [19,20,49].

Осуществляется компьютерное моделирование оксидативного стресса [44], разрабатываются его современные биологические маркеры, в том числе – использование эритроцитов для биосенсорных систем, способы коррекции кислородсвязывающих свойств крови [6,12,16,55]. Изучались варианты воздействия окислительного стресса на ДНК и состояние головного мозга, в том числе при старении, эпилепсии, цереброваскулярных заболеваниях [4,32,41,46,50,53,54].

Определены возрастные различия окислительного стресса при восстановлении периодических мышечных нагрузок в спорте высших достижений [62],

изучена значимость апоптоз-индуцирующего фактора и окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности, хронической ишемической болезни сердца [5,30,39,43], при сахарном диабете и его осложнениях [24,27,38,40].

Анализируется влияние оксидативного стресса в акушерстве и гинекологии, репродуктологии, в том числе генотоксические проявления, при ВИЧ-инфекции в сочетании с беременностью. Установлено влияние замораживания плаценты на антиоксидантные свойства ее экстрактов при воздействии на эритроциты при окислительном стрессе, при преэклампсии [7,18,21,23,47,48].

Определилась значимость оксидативного стресса в педиатрии – у новорожденных детей, при вирусных и бактериальных инфекциях у них, возможности нутритивной коррекции [22,25,26,60].

Заключение. Многочисленными медико-биологическими исследованиями различных биологических объектов (человека, насекомых, ягод, растений, животных, моллюсков) установлена универсальность механизмов окислительного стресса в живой природе. Это предполагает целесообразность их детального изучения. Важен анализ многовекторных связей и механизмов оксидативного стресса у человека в норме и патологии, значимости эритроцитоза, как одного из факторов жизнедеятельности. Необходимо также поиск препаратов, корригирующих эритроцитоз, в том числе стимулирующих активность эндогенных стволовых клеток.

Литература / References

1. Агалакова Н.И. Нарушение ионного баланса как фактор физиологического старения эритроцитов // Вопросы современной науки. 2016. Т. 15. С. 133–149 / Agalakova NI. Narushenie ionnogo balansa kak faktor fiziologicheskogo stareniya eritrotsitov [Ionic imbalance as a factor in the physiological aging of erythrocytes]. Voprosy sovremennoy nauki. 2016;15:133–49. Russian.
2. Алинкина Е.С., Воробьева А.К., Мишарина Т.А., Фаткуллина Л.Д., Бурлакова Е.Б. Влияние приема малых доз эфирных масел на показатели окислительного стресса у мышей. В сборнике: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. материалы V Всероссийской конференции с международным участием. под редакцией Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина, 2012. С. 322–324 / Alinkina ES, Vorob'eva AK, Misharina TA, Fatkullina LD, Burlakova EB. Vliyanie priema malyykh doz efirnykh masel na pokazateli oksiditel'nogo stressa u myshey. V sbornike: Novye dostizheniya v khimii i khimicheskoy tekhnologii rastitel'nogo syr'ya. materialy V Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. pod redaktsiyey N.G. Bazarnovoy, V.I. Markina [The effect of low doses of essential oils on oxidative stress in mice. In the collection: New achievements in chemistry and chemical technology of plant raw materials. materials of the V All-Russian conference with international participation. edited by N.G. Bazarnova, V.I. Markina]; 2012. Russian.
3. Аллагулова Ч.Р., Ласточкина О.В. Снижение уровня окислительного стресса в растениях пшеницы под влиянием эндофитных бактерий в условиях засухи // Экобиотех. 2020. Т. 3, № 2. С. 129–134 / Allagulova ChR, Lastochkina OV. Snizhenie urovnya oksiditel'nogo stressa v rasteniyakh pshenitsy pod vliyaniem endofitnykh bakteriy v usloviyakh zasukhi [Reducing the level of oxidative stress in wheat plants under the influence of endophytic bacteria under drought conditions]. Ekobiotekh. 2020;3(2):129–34. Russian.
4. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 4. С. 106–114 / Amelina IP,

Solov'eva EYu. Oksiditel'nyy stress i vospalenie kak zven'ya odnoy tsepi u bol'nykh s khronicheskimi tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami [Oxidative stress and inflammation as links of the same chain in patients with chronic cerebrovascular diseases]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(4):106–14. Russian.

5. Арзамасцева Н.Е. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа. Дисс. к.м.н. Москва: ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», 2007 / Arzamastseva NE. Oksiditel'nyy stress pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i sakharnom diabete 2-go tipa [Oxidative stress in chronic heart failure and type 2 diabetes] [dissertation]. Moscow: FGU "Rossiyskiy kardiologicheskii nauchno-proizvodstvennyy kompleks"; 2007. Russian.

6. Артюшкова Е.Б., Файтельсон А.В., Аниканов А.В., Фурман Ю.В. Биохимические маркеры окислительного стресса. В сборнике: От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем. Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Святителя Луки, архиепископа Симферопольского и Крымского). Под редакцией В.А. Лазаренко, 2019. С. 44–47 / Artyushkova EB, Faytel'son AV, Anikanov AV, Furman YuV. Biokhimicheskie markery oksiditel'nogo stressa. V sbornike: Ot fundamental'nykh znaniy k tonkomu vladeniyu skal'pelem. Sbornik nauchnykh trudov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy pamyati profesora V.F. Voyno-Yasenetsky (Svyatitelya Luki, arkhiepiskopa Simferopol'skogo i Krymskogo). Pod redaktsiyey V.A. Lazarenko [Biochemical markers of oxidative stress. In the collection: From fundamental knowledge to the fine use of a scalpel. Collection of scientific papers of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the memory of Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (St. Luke, Archbishop of Simferopol and Crimea). Edited by V.A. Lazarenko]; 2019. Russian.

7. Баева Ю.И., Орлова Е.В. Окружающая среда - гипоксия - беременность: защита организма от окислительного стресса // Наука и современность. 2010. № 3-1. С. 9–13 / Baeva YuI, Orlova EV. Okruzhayushchaya sreda - gipoksiya - beremennost': zashchita organizma ot oksiditel'nogo stressa [Baeva Yu.I., Orlova E.V. Environment - hypoxia - pregnancy: protecting the body from oxidative stress]. Nauka i sovremennost'. 2010;3-1:9–13. Russian.

8. Балахнина Т.И., Кособрыхов А.А., Любимов В.Ю., Иванов А.А., Бакаева Е.А., Фомина И.Р. Влияние селена на метаболизм и развитие окислительного стресса пшеницы при действии свинца // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. 2018. № 13. С. 172–176 / Balakhnina TI, Kosobryukhov AA, Lyubimov VYu, Ivanov AA, Bakaeva EA, Fomina IR. Vliyanie selena na metabolism i razvitie oksiditel'nogo stressa pshenitsy pri deystvii svintsa [The influence of selenium on the metabolism and development of oxidative stress in wheat under the action of lead]. Noveye i netraditsionnye rasteniya i perspektivy ikh ispol'zovaniya. 2018;13:172–6. Russian.

9. Белевич Е.И., Климович Н.Н., Козарева Т.И., Слобожанина Е.И. Активность каспазы-3 и экспонирование фосфатидилсерина в эритроцитах подростков с железодефицитной анемией. В книге: Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. Тезисы докладов международной научной конференции, Четырнадцатого съезда Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков. Минск, 2020. С. 104. / Belevich EI, Klimovich NN, Kozarezova TI, Slobozhanina EI. Aktivnost' kaspazy-3 i eksponirovanie fosfatidylserina v eritrotsitakh pod-rostkov s zhelezodefitsitnoy anemiei. V knige: Molekulyarnye, membran-nye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya biosistem. Tezisy dokladov mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, Chetyrnadtsatogo s'ezda Belorus-skogo obshchestvennogo ob'edineniya fotobiologov i biofizikov [Caspase-3 activity and exposure of phosphatidylserine in erythrocytes of adolescents with iron deficiency anemia. In the book: Molecular, Membrane and Cellular Basis for the Functioning of Biosystems. Abstracts of the reports of the international scientific conference, the Fourteenth Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists]. Minsk; 2020. Russian.

10. Белевич Е.И., Костин Д.Г., Слобожанина Е.И. Активность каспазы-3 в эритроцитах человека при окислительном стрессе // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. 2015. № 2. С. 34–37 / Belevich EI, Kostin DG, Slobozhanina EI. Aktivnost' kaspazy-3 v eritrotsitakh cheloveka pri oksiditel'nom stressе [Caspase-3 activity in human erythrocytes under oxidative stress].

Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya biologicheskikh nauk. 2015;2:34–7. Russian.

11. Белевич Е.И., Костин Д.Г., Слобожанина Е.И. Биофизические механизмы эритроцитоза. В книге: Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. Материалы Международной научной конференции; Тринадцатый съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков. Ответственный редактор И.Д. Вологовский, 2018. С. 53 / Belevich EI, Kostin DG, Slobozhanina EI. Biofizicheskie mekhanizmy eritrotoza. V knige: Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya bi-sistem. Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy kon-ferentsii; Trinadtsaty s'ezd Belorusskogo obshchestvennogo ob'edineniya fotobiologov i biofizikov. Otvetstvennyy redaktor I.D. Volotovskiy [Biophysical mechanisms of eryptosis. In the book: Molecular, Membrane and Cellular Basis for the Functioning of Biosystems. Materials of the International Scientific Conference; Thirteenth Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists. Managing editor I.D. Volotovskiy]; 2018. Russian.

12. Будкевич Р.О. Использование эритроцитов для биосенсорных систем. В сборнике: Биоразнообразие, биоресурсы, вопросы биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона. Материалы VII (64-й) ежегодной научно-практической конференции «Университетская наука - региону» Северо-Кавказского федерального университета, 2019. С. 104–107 / Budkevich RO. Ispol'zovanie eritrotsitov dlya biosensornykh sistem. V sbornike: Bioraznoobrazie, biorekursy, voprosy biotekhnologii i zdoro-v'e naseleniya Severo-Kavkazskogo regiona. Materialy VII (64-y) ezhegodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Universitetskaya nauka - regionu» Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [The use of erythrocytes for biosensor systems. In the collection: Biodiversity, biore-sources, issues of biotechnology and health of the population of the North Caucasus region. Materials of the VII (64th) annual scientific-practical conference "University Science for the Region" of the North Caucasus Federal Uni-versity]; 2019. Russian.

13. Василенко А.Д., Зубко А.В., Лукич М.В., Подшеколдина О.О., Купряшов А.А. Особенности анемии после операций с искусственным кровообращением. В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019). Сборник тезисов, 2019. С. 182 / Vasilenko AD, Zubko AV, Lukich MV, Podshchekoldina OO, Kupryashov AA. Osobennosti anemii posle operatsiy s iskusstvennym krovoobrashcheniem. V knige: Materialy nauchno-prakticheskikh konferentsiy v ramkakh V Rossiyskogo kongressa laboratornoy meditsiny (RKLМ 2019). Sbornik tezi-sov [Features of anemia after operations with cardiopulmonary bypass. In the book: Proceedings of scientific and practical conferences within the framework of the V Russian Congress of Laboratory Medicine (RKLМ 2019). Collection of theses-ows]; 2019. Russian.

14. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н. Эриптоз (квазиапоптоз) эритроцитов человека и его роль в лекарственной терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 3. С. 5–38 / Vashchenko VI, Vil'yaninov VN. Eriptoz (kvaziapoptoz) eritrotsitov chelo-veka i ego rol' v lekarstvennoy terapii [Eryptosis (quasiapoptosis) of human erythrocytes and its role in drug therapy]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2019;17(3):5-38. Russian.

15. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Скрипай Л.А., Сороколетова Е.Ф. Везикуляция эритроцитов человека и её роль в донорских эритроцитсодержащих компонентах // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 1 (69). С. 173–179 / Vashchenko VI, Vil'yaninov VN, Skripay LA, Sorokoletova EF. Veziku-lyatsiya eritrotsitov cheloveka i ee rol' v donorskikh eritrotsitoderzhashchikh komponentakh [Vesiculation of human erythrocytes and its role in donor erythrocyte-containing components]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditinskoy akademii. 2020;1(69):173-9. Russian.

16. Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа // Атеросклероз. 2021. Т. 17, № 4. С. 79–92 / Volkova MV, Ragino YuI. Sovremennye biomarkery oksislitel'nogo stressa, otsenivayemye metodom immunofermentnogo analiza [Modern biomarkers of oxidative stress assessed by enzyme immunoassay]. Ateroskle-roz. 2021;17(4):79-92. Russian.

17. Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм изменения скорости агглютинации эритроцитов человека под влия-

нием адреналина // Физиология человека. 2014. Т. 40, № 2. С. 67 / Volodchenko AI, Tsirkin VI, Kostyaev AA. Mekhanizm izmeneniya skorosti agglutinatsii eritrotsitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina [The mechanism of change in the rate of agglutination of human erythrocytes under the influence of adrenaline]. Fiziologiya cheloveka. 2014;40(2):67. Russian.

18. Вьюшина А.В., Ордян Н.Э. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий // Успехи современной биологии. 2021. Т. 141, № 2. С. 133–148 / V'yushina AV, Ordyan NE. Nekotorye aspekty sovremennogo sostoyaniya problemy prenatal'nogo stressa i rol' oksislitel'nogo stressa v reali-zatsii ego posledstviy [Some aspects of the current state of the problem of prenatal stress and the role of oxidative stress in the realization of its consequences]. Uspekhi sovremennoy biologii. 2021;141(2):133-48. Russian.

19. Гармаза Ю.М. Механизмы токсичного и регуляторного действия ионов цинка на эритроциты человека. В сборнике: Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века. материалы 17-й международной научной конференции. В 2-х частях. Под общей редакцией С.А. Маскевича, С.С. Позняка, 2017. С. 127–128 / Garmaza YuM. Mekhanizmy toksichnogo i regul'yatornogo deystviya ionov tsinka na eritrotsity cheloveka. V sbornike: Sakharovskie chteniya 2017 goda: ekologicheskie problemy XXI veka. materialy 17-y mezhdunarodnoy nauch-noy konferentsii. V 2-kh chastyakh. Pod obshchey redaktsiyei S.A. Maskevicha, S.S. Poznyaka [Mechanisms of toxic and regulatory action of zinc ions on human erythrocytes. In the collection: Sakharov Readings 2017: Environmental Problems of the 21st Century. materials of the 17th international scientific conference. In 2 parts. Under the general editorship of S.A. Maskevich, S.S. Pozniak]; 2017. Russian.

20. Гармаза Ю.М., Тамашевский А.В., Слобожанина Е.И. Окислительный стресс в системе внутриклеточной цинковой сигнализации. В книге: Физико-химическая биология как основа современной медицины. тезисы докладов участников Международной научной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения профессора Е. В. Барковского. Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Белорусский государственный медицинский университет. Минск, 2021. С. 60–62 / Garmaza YuM, Tamashevskiy AV, Slobozhanina EI. Oksislitel'nyy stress v sisteme vnutrikletchnoy tsinkovoy signalizatsii. V knige: Fiziko-khimicheskaya biologiya kak osnova sovremennoy meditsiny. tezisyy dokladov uchastnikov Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 75-letiyu so dnya rozhdeniya professora E. V. Barkovskogo. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus'; Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Oxidative stress in the system of intracellular zinc signaling. In the book: Physical and chemical biology as the basis of modern medicine. abstracts of reports of the participants of the International scientific conference dedicated to the 75th anniversary of the birth of Professor E. V. Barkovsky. Ministry of Health of the Republic of Belarus; Belarusian State Medical University]. Minsk; 2021. Russian.

21. Гиниатуллин Р.У., Сюндюкова Е.Г. Особенности экспрессии эритропоэтина на эритроцитах плода в зависимости от степени тяжести преэклампсии и перинатальных исходов // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. С. 90 / Giniatullin RU, Syundyukova EG. Osobennosti ekspressii eritropoetina na eritrotsitakh ploda v zavisimosti ot stepeni tyazhesti preeklampsii i perinatal'nykh iskhodov [Peculiarities of erythropoietin expression on fetal erythrocytes depending on the severity of preeclampsia and perinatal outcomes]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017;2:90. Russian.

22. Говорова Л.В. Механизмы метаболической адаптации и окислительный стресс при вирусных и бактериальных инфекциях у детей. Дисс. д.б.н. Санкт-Петербург, 2002 / Govorova LV. Mekhanizmy metabolicheskoy adaptatsii i oksislitel'nyy stress pri virusnykh i bakteri-al'nykh infektsiyakh u detey [Mechanisms of metabolic adaptation and oxidative stress in viral and bacterial infections in children] [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2002. Russian.

23. Гончарова В.С. Генотоксические проявления окислительного стресса в генезе невынашивания беременности. Автореф. дис. ... к.м.н. Москва: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 2016 / Goncharova VS. Genotoksicheskie proyavleniya oksislitel'nogo stressa v geneze nevynashivaniya beremennosti [Genotoxic manifestations of oxidative stress in the genesis of miscarriage]. Moscow: Rossiyskiy natsional'nyy issledovatel'skiy meditsinskiy universitet imeni N.I. Pirogova; 2016. Russian.

24. Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В., Шамова Е.В., Буко И.В., Константинова Е.Э., Васильев В.Б., Черенкевич С.Н., Панасенко О.М. Функциональная активность нейтрофилов при сахарном диабете и ишемической болезни сердца: роль миелопероксидазы в развитии окислительного стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 7. С. 28–32 / Gorudko IV, Kostevich VA, Sokolov AV, Shamova EV, Buko IV, Konstantinova EE, Vasil'ev VB, Cherenkevich SN, Panasenka OM. Funktsional'naya aktivnost' neyetrofilov pri sakharanom diabete i ishemicheskoy bolezni serdtsa: rol' mieloperoksidazy v razvitiy okislitel'nogo stressa [Functional activity of neutrophils in diabetes mellitus and coronary heart disease: the role of myeloperoxidase in the development of oxidative stress]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2012;154(7):28-32. Russian.
25. Гуленко О.В. Окислительный стресс как звено патогенеза стоматологических заболеваний у детей с психоневрологическими расстройствами // Успехи современной науки. 2016. Т. 3, № 7. С. 142–148 / Gulenko OV. Okislitel'nyy stress kak zveno patogeneza stomatologicheskikh zabolevaniy u detey s psikhonevrologicheskimi rasstroystvami [Oxidative stress as a link in the pathogenesis of dental diseases in children with neuropsychiatric disorders]. Uspekhi sovremennoy nauki. 2016;3(7):142-8. Russian.
26. Дагбаева Л.Ц. Клинико-патогенетические механизмы формирования окислительного стресса у новорожденных детей и его коррекция. Москва: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Красноярская государственная медицинская академия министерства здравоохранения Российской Федерации"; 2005 / Dagbaeva LTs. Kliniko-patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya okis-litel'nogo stressa u novorozhden-nykh detey i ego korrektsiya. Moskva: Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'no-go obrazovaniya "Krasnoyarskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya ministerstva zdra-vookhraneniya Rossiyskoy Federatsii", 2005 Dagbaeva L.Ts. Kliniko-pato-geneticheskie mekhanizmy formirovaniya okislitel'no-go stressa u no-vorozhdennykh detey i ego korrektsiya. Moskva: Gosudarstvennoe obra-zovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obra-zovaniya "Krasnoyarskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya ministerstva zdравоокhraneniya Rossiyskoy Federatsii" [Clinical and pathogenetic mechanisms of oxidative stress formation in newborns and its correction. Moscow: State educational institution of higher professional education "Krasnoyarsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation", 2005 Dagbaeva L.Ts. Clinical and pathogenetic mechanisms of oxidative stress formation in newborns and its correction. Moscow: State Educational Institution of Higher Professional Education "Krasno-Yarsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation"]; 2005. Russian.
27. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171, № 2. С. 136–149 / Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Okislitel'nyy stress: patogeneticheskaya rol' v razvitiy sakharного diabeta i ego oslozhneniy, terapevticheskie podkhody k korrektsii [Oxidative stress: pathogenetic role in the development of diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches to correction]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i medi-tsiny. 2021;171(2):136-49. Russian.
28. Дорошков А.В., Бобровских А.В., Константинов Д.К. Молекулярная эволюция и мета-транскриптомические подходы к анализу ферментов, обеспечивающих устойчивость растений к окислительному стрессу. В книге: VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного Конгресса, 2019. С. 135 / Doroshkov AV, Bobrovskikh AV, Konstantinov DK. Molekulyarnaya evolyutsiya i meta-transkriptomicheskie podkhody k analizu fermentov, obespechivayushchikh ustoychivost' rasteniy k okislitel'nomu stressu. V knige: VII S'ezd Vavilovskogo obshchestva genetikov i selektsionerov, posvyashchennyy 100-letiyu kafedry genetiki SPbGU, i assotsirovannyye simpoziumy. Sbornik tezisov Mezhdunarodnogo Kongressa [Molecular evolution and meta-transcriptomic approaches to the analysis of enzymes providing plant resistance to oxidative stress. In the book: VII Congress of the Vavilov Society of Geneticists and Breeders, dedicated to the 100th anniversary of the Department of Genetics of St. Petersburg State University, and associated symposiums. Collection of abstracts of the International Congress]; 2019. Russian.
29. Ефимова М.В., Хрипач В.А., Бойко Е.В., Малофий М.К., Колмейчук Л.В., Мурган О.К., Видершпан А.Н., Мухаматдинова Е.А., Кузнецов В.В. Индуцированный брассиностероидами прайминг растений картофеля снижает окислительный стресс и повышает солеустойчивость // Доклады Академии наук. 2018. Т. 478, № 6. С. 723–726 / Efimova MV, Khripam VA, Boyko EV, Malofiy MK, Kolomeychuk LV, Murgan OK, Vidershpan AN, Mukhamatdinova EA, Kuznetsov VV. Indutsirovanny brassinosteroidami praying rasteniy kartofelya snizhaet okislitel'nyy stress i povyshaet soleustoychivost' [Brassinosteroid-induced priming of potato plants reduces oxidative stress and increases salt tolerance]. Doklady Akademii nauk. 2018;478(6):723-6. Russian.
30. Жейкова Т.В. Генетическая основа регуляции окислительного стресса: связь с продолжительностью жизни и ишемической болезнью сердца. Дисс. к.м.н. Томск: ГУ "Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАН", 2013 / Zheykova TV. Geneticheskaya osnova regulatsii okislitel'nogo stressa: svyaz' s prodolzhitel'nost'yu zhizni i ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Genetic Basis for the Regulation of Oxidative Stress: Relationship with Longevity and Coronary Heart Disease] [dissertation]. Tomsk: GU "Nauchno-issledovatel'skiy institut meditsinskoy genetiki Tomskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN"; 2013. Russian.
31. Земская Н.В., Коваль Л.А., Москалев А.А. Роль генов стресс-ответа у видов рода *Drosophila* в реакции на гипертермию и окислительный стресс. В книге: VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного Конгресса, 2019. С. 1049 / Zemskaya NV, Koval' LA, Moskaev AA. Rol' genov stress-otveta u vidov roda *Drosophila* v reaktsii na gipertermiyu i okislitel'nyy stress. V knige: VII S'ezd Vavilovskogo obshchestva genetikov i selektsionerov, posvyashchennyy 100-letiyu kafedry genetiki SPbGU, i assotsirovannyye simpoziumy. Sbornik tezisov Mezhdunarodnogo Kongressa [The role of stress response genes in species of the genus *Drosophila* in response to hyper-thermia and oxidative stress. In the book: VII Congress of the Vavilov Society of Geneticists and Breeders, dedicated to the 100th anniversary of the Department of Genetics of St. Petersburg State University, and associated symposiums. Collection of abstracts of the International Congress]; 2019. Russian.
32. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс при старении // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33, № 1. С. 10–22.
33. Зубко А.В., Луквич М.В., Быцкевич Н.В., Василенко А., Купряшов А. Эритроциты в норме и его связь с основными гематологическими показателями и полом // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021. Т. 22, № S3. С. 97 / Zenkov NK, Kozhin PM, Chchushkov AV, Kandallintseva NV, Martynovich GG, Men'shchikova EB. Okislitel'nyy stress pri starenii [Oxidative stress in aging]. Uspekhi gerontologii. 2020;33(1):10-22. Russian.
34. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиев Н.Н., Кутепова О.Л., Медведева С.В. Молекулярные эффекты эритропоэтина на липидный состав мембраны эритроцитов крови пуповины новорожденных при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. № 71. С. 88–93 / Ishutina NA, Andrievskaya IA, Dorofienko NN, Kutepova OL, Medvedeva SV. Molekulyarnyye efekty eritropoetina na lipidnyy sostav membrany eritrotsitov krovi pupoviny novorozhdennykh pri tsitomegalo-virusnoy infektsii v period beremennosti [Molecular effects of erythropoietin on the lipid composition of the erythrocyte membrane of the umbilical cord of newborns with cytomegalovirus infection during pregnancy]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2019;71:88-93. Russian.
35. Кенгайя Д., Нандиш С.К.М., Рамачандрай Ч., Чандрама, Шивайя А., Вишалакши Д.Д., Поль М., Сантош С.М., Шанкар Р.Л., Саннанингай Д. Этиловый экстракт оболочки семян тамаринда эффективно защищает эритроциты от эритроцитоза, вызванного окислительным стрессом // Биохимия. 2020. Т. 85, № 1. С. 139–152 / Kengayya D, Nandish SKM, Ramachandraya Ch, Chandrama, Shivayya A, Vishalakshi DD, Pol' M, Santosh SM, Shankar RL, Sannaningayya D. Etanol'-nyy ekstrakt obolochki seyan tamarinda effektivno zashchishchaet eritrotsity ot eritrotoza, vyzvannogo okislitel'nyim stressom [Ethanol extract of tamarind seed coat effectively protects red blood cells from oxidative stress-induced erythrocytosis]. Biokhimiya. 2020;85(1):139-52. Russian.
36. Климович Н.Н., Зубрицкая Г.П., Слобожанина Е.И., Венская Е.И., Кутько А.Г., Скоробогатова А.С., Лукьяненко Л.М., Хаза-

нова Л.А., Козарезова А.М. Инициация эритроцитоза и общая антиоксидантная активность плазмы крови у детей с дефицитом железа // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2021. Т. 7, № 4. С. 482–487 / Klimovich NN, Zubritskaya GP, Slobozhanina EI, Venskaya EI, Kut'ko AG, Skorobogatova AS, Luk'yanenko LM, Khazanova LA, Kozarezova AM. Initiatsiya eritrotoza i obshchaya antioksidantnaya aktivnost' plazmy krovi u detey s defitsitom zheleza [Erythrocytosis initiation and total antioxidant activity of blood plasma in children with iron deficiency]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;7(4):482–7. Russian.

37. Климова Я.С., Чуйко Г.М., Песня Д.С., Иванова Е.С. Биомаркеры окислительного стресса пресноводных двустворчатых моллюсков (обзор) // Биология внутренних вод. 2020. № 6. С. 612 / Klimova YaS, Chuyko GM, Pesnya DS, Ivanova ES. Biomarkery oksislitel'nogo stressa presnovodnykh dvustvorchatykh mollyuskov (obzor) [Biomarkers of oxidative stress in freshwater bivalves (review)]. *Biologiya vnutrennikh vod*. 2020;6:612. Russian.

38. Колесникова Л.И., Власов Б.Я., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Вантеева О.А. Исследование интенсивности окислительного стресса у больных сахарным диабетом 1-го типа различных расовых групп // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161, № 6. С. 719–722 / Kolesnikova LI, Vlasov BYa, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Semenova NV, Vanteeva OA. Issledovanie intensivnosti oksislitel'nogo stressa u bol'nykh sakharnym diabetom 1-go tipa razlichnykh rasovykh grupp [Study of the intensity of oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus of various racial groups]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016;161(6):719–22. Russian.

39. Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Красноручская О.Н., Алферова Е.Н. Взаимосвязь окислительного стресса с показателями регионарной жесткости аорты у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца. В книге: Материалы VII Всероссийской конференции "Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы", 2018. С. 56–57 / Kotova YuA, Zuykova AA, Krasnorutskaya ON, Alferova EN. Vzaimosvyaz' oksislitel'nogo stressa s pokazatelyami regional'noy zhestkosti aorty u patsientov s khronicheskimi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa. V knige: Materialy VII Vserossiyskoy konferentsii "Protivorechiya sovremennoy kardiologii: spornye i nereshennyye voprosy" [The relationship of oxidative stress with indicators of regional aortic stiffness in patients with chronic forms of coronary heart disease. In the book: Proceedings of the VII All-Russian Conference "Contradictions of modern cardiology: controversial and unresolved issues"]; 2018. Russian.

40. Кравченко А.В. Состояние окислительного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа при различных терапевтических воздействиях. Дисс. к.м.н. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования, 2004 / Kravchenko AV. Sostoyanie oksislitel'nogo stressa u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa pri razlichnykh terapevticheskikh vozdeystviyakh [The state of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus under various therapeutic effects] [dissertation]. Moscow: Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya; 2004. Russian.

41. Кудояров Э.Р., Каримов Д.О. Оценка воздействия оксиметилурацила на репарацию ДНК при окислительном стрессе. В сборнике: Современные подходы к обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения России. Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ А. И. Потапова. Под редакцией В.Н. Ракитского, 2015. С. 110–114 / Kudoyarov ER, Karimov DO. Otsenka vozdeystviya oksimetiluratsila na reparatsiyu DNK pri oksislitel'nom stresse. V sbornike: Sovremennyye podkhody k obespecheniyu sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossii. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh, posvyashchennoy 80-letiyu so dnya rozhdeniya akademika RAMN, zaslužennogo deyatelya nauki RF A. I. Potapova. Pod redaktsiyey V.N. Rakitskogo [Evaluation of the effect of oxymethyluracil on DNA repair under oxidative stress. In the collection: Modern approaches to ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population of Russia. Materials of the scientific-practical conference of young scientists dedicated to the 80th anniversary of the birth of Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation AI Potapov. Edited by V.N. Rakitsky]; 2015. Russian.

42. Лашин А.П., Симонова Н.В., Симонова Н.П. Фитокоррекция окислительного стресса у новорожденных телят. Благовещенск,

2016 / Lashin AP, Simonova NV, Simonova NP. Fitokorreksiya oksislitel'nogo stressa u novorozhdennykh telyat [Phyto correction of oxidative stress in newborn calves]. *Blagoveshchensk*; 2016. Russian.

43. Мамедова Ф.И., Эфендиев А.М. Роль апоптоз индуцирующего фактора и окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности // Вестник проблем биологии и медицины. 2017. Т. 1, № 3. С. 63–64 / Mamedova FI, Efendiev AM. Rol' apoptoz indutsiruyushchego faktora i oksislitel'nogo stressa pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Role of apoptosis-inducing factor and oxidative stress in chronic heart failure]. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2017;1(3):63–4. Russian.

44. Маркевич Н.И., Хоек Ян. Компьютерное моделирование острого и хронического этанол-индуцированного окислительного стресса // Mathematical Biology and Bioinformatics. 2014. Т. 9, № 1. С. 63–88 / Markevich NI, Khoek Yan. Komp'yuternoe modelirovaniye ostrogo i khronicheskogo etanol-indutsirovannogo oksislitel'nogo stressa [Computer simulation of acute and chronic ethanol-induced oxidative stress]. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2014;9(1):63–88. Russian.

45. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 1. С. 4–8 / Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Platsentarnaya ekspressiya eritropoetina pri preeklampsii [Placental expression of erythropoietin in preeclampsia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4–8. Russian.

46. Мялина А.Д., Сидоров Д.И. Влияние окислительного стресса на структуру ДНК. В сборнике: XLIX Огарёвские чтения. Материалы научной конференции: в 3 частях. Саранск, 2021. С. 598–602 / Myalina AD, Sidorov DI. Vliyanie oksislitel'nogo stressa na strukturu DNK. V sbornike: XLIX Ogarevskie chteniya. Materialy nauchnoy konferentsii: v 3 chastyakh [Influence of oxidative stress on DNA structure. In the collection: XLIX Ogarev Readings. Materials of scientific conference: in 3 parts]. *Saransk*; 2021. Russian.

47. Нарожный С.В., Нардид О.А., Розанова Е.Д., Покрышко С.В. Влияние замораживания плаценты на антиоксидантное действие ее экстрактов по отношению к эритроцитам при окислительном стрессе // Вестник проблем биологии и медицины. 2017. Т. 3, № 4. С. 168–172 / Narozhny SV, Nardid OA, Rozanova ED, Pokryshko SV. Vliyanie zamorazhivaniya platsenty na antioksidantnoye deystvie ee ekstraktov po otnosheniyu k eritrotsitam pri oksislitel'nom stresse [The effect of placental freezing on the antioxidant effect of its extracts in relation to erythrocytes under oxidative stress]. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2017;3(4):168–72. Russian.

48. Никитина О.А., Марьян А.Ю., Колесникова Л.И. Окислительный стресс при ВИЧ-инфекции и ее влияние на женскую репродуктивную систему и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69, № 4. С. 61–72 / Nikitina OA, Maryanyan AY, Kolesnikova LI. Oksislitel'nyy stress pri VICH-infektsii i ee vliyanie na zhenskuyu reproduktivnyuyu sistemu i beremennost' [Oxidative stress in HIV infection and its impact on the female reproductive system and pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2020;69(4):61–72. Russian.

49. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н., Крылов В.В., Цветков Д.С. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 4. С. 4–7 / Ryabov GA, Azizov YuM, Pasechnik IN, Krylov VV, Tsvetkov DS. Oksli-tel'nyy stress i endogennaya intoksikatsiya u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh [Oxidative stress and endogenous intoxication in critically ill patients]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2002;4:4–7. Russian.

50. Сагатов Д.Р., Маджидова Е.Н. Окислительный стресс при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста и антиоксидантная терапия // Клиническая неврология. 2009. № 2. С. 43–44 / Sagatov DR, Madzhidova EN. Oksislitel'nyy stress pri ishemicheskom insul'te u lits molodogo vozrasta i antioksidantnaya terapiya [Oxidative stress in ischemic stroke in young people and antioxidant therapy]. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2009;2:43–4. Russian.

51. Скрыпник Л.Н., Токупова Э.В. Развитие окислительного стресса в проростках ржи посевной (secale cereale L.) при загрязнении почвы нефтью. В книге: Биология – наука XXI века. Сборник тезисов 23-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых, 2019. С. 277–278 / Skrypnik LN, Tokupova EV. Razvitiye oksislitel'nogo stressa v prorostkakh rzhii posevnoy (secale cereale L.) pri zagryaznenii pochvy nef'tyu. V knige: Biologiya – nauka XXI veka.

Sbornik tezisev 23-oy Mezhdunarod-noy Pushchinskoy shkoly-konferentsii molodykh uchenykh [Development of oxidative stress in seedlings of rye (*secale cereale* L.) under oil pollution of the soil. In the book: Biology is the science of the XXI century. Collection of abstracts of the 23rd International Pushchino School-Conference for Young Scientists]; 2019. Russian.

52. Сундырева М.А., Ушакова Я.В. Формирование окислительного стресса и антиоксидантные реакции у винограда при обработках индукторами иммунитета // Плодоводство и виноградарство Юга России. 2019. № 55 (1). С. 68–81 / Sundyreva MA, Ushakova YaV. Formirovaniye oksislitel'nogo stressa i antioksidantnye reaksii u vinograda pri obrabotkakh induktorami im-muniteta [Formation of oxidative stress and antioxidant reactions in grapes treated with immunity inducers]. Plodovodstvo i vinogradarstvo Yuga Ros-sii. 2019;55(1):68-81. Russian.

53. Титко О.В. Энергетический обмен в головном мозге при окислительном стрессе // Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 5. Экономика. Социология. Биология. 2019. Т. 9, № 1. С. 144–154 / Titko OV. Energeticheskiy obmen v golovnom mozge pri oksislitel'nom stressе [Energy metabolism in the brain under oxidative stress]. Vestnik Grodnenskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Yanki Kupaly. Seriya 5. Ekonomika. Sotsiologiya. Biologiya. 2019;9(1):144-54. Russian.

54. Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 1. С. 97–101 / Fedin AI, Starykh EV, Torshin DV. Oksislitel'nyy stress pri epilepsii [Oxidative stress in epilepsy]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(1):97-101. Russian.

55. Фираго М.Э., Сорока А.С. Коррекция кислородсвязывающих свойств крови при окислительном стрессе. В сборнике: Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета. Сборник статей. Ответственный редактор В.А. Снежицкий, 2018. С. 778–781 / Firago ME, Soroka AS. Korrektsiya kislorodsvyazyvayushchikh svoystv krovi pri oksislitel'nom stressе. V sbornike: Materialy respublikan-skoys s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 60-letiyu Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Sbornik statey. Otvetstvennyy redaktor V.A. Snezhitskiy [Correction of oxygen-binding properties of blood under oxidative stress. In the collection: Materials of the republican scientific-practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of the Grodno State Medical University. Digest of articles. Managing editor V.A. Snezhitskiy]; 2018. Russian.

56. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва, 2018 / Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte [Medico-biological technologies in physical culture and sports]. Moscow; 2018. Russian.

57. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Володченко А.И. Механизм повышения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адреналина и его связь с эритроцитозом // Доклады Академии наук. 2013. Т. 451 № 4. С. 464 / Tsirkin VI, Nozdrachev AD, Volodchenko AI. Mekhanizm povysheniya skorosti agglutinatsii eritrotsitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina i ego svyaz' s eritrotozom [Mechanism of increasing the rate of agglutination of human erythrocytes under the influence of adrenaline and its relationship with eryptosis]. Doklady Akademii nauk. 2013;451(4):464. Russian.

58. Чумакова С.П., Уразова О.И., Зима А.П., Новицкий В.В. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолитиз и эритроцитоз // Гематология и трансфузиология. 2018. Т. 63, № 4. С. 343–351 / Chumakova SP, Urazova OI, Zima AP, Novitskiy VV. Osobennosti fizio-logii eritrotsitov. Gemoliz i eriptoz [Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis]. Gematologiya i transfuziologiya. 2018;63(4):343-51. Russian.

59. Шумаев К.Б. Роль динитрозильных комплексов железа в защите биомолекул и клеточных структур от окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов. Дисс. д.б.н. Москва: Институт биохимии им. А.Н. Баха Российской Академии Наук, 2010 / Shumaev KB. Rol' dinitrozil'nykh kompleksov zheleza v zashchite biomolekul i kletochnykh struktur ot oksislitel'nogo, nitrozativnogo i karbo-nil'nogo stressov [The role of iron dinitrosyl complexes in the protection of biomolecules and cellular structures from oxidative, nitrosative and carbonyl stresses] [dissertation]. Moscow: Institut biokhimii im. A.N. Bakha Rossiyskoy Akademii Nauk; 2010. Russian.

60. Шумилов П.В., Нетребенко О.К., Дубровская М.И., Мухина Ю.Г. Возможности нутритивной коррекции окислительного стресса у детей с патологией // Трудный пациент. 2006. Т. 4, № 6. С. 5–9 / Shumilov PV, Netrebenko OK, Dubrovskaya MI, Mukhina YuG. Vozmozhnosti nutritivnoy korrektsii oksislitel'nogo stressa u detey s patologiei [Possibilities of nutritional correction of oxidative stress in children with pathology]. Trudnyy patsient. 2006;4(6):5-9. Russian.

61. Bissinger R., Bhuyan A.A., Qadri S.M., Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases // FEBS J. 2019. Vol. 286, N5. P. 826–854 / Bissinger R, Bhuyan AA, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. FEBS J. 2019;286(5):826-54.

62. Corral-Pérez J., Casals C., Huertas J.R. Age-related differences in oxidative stress during recovery from short, long-term periodic exercises in elite judokas. In the collection: Integration of science and sports practice in combat sports. Proceedings of XX International scientific and practical conference of young researchers, dedicated to the 100th Anniversary of Evgeny Mikhailovich Chumakov. Moscow, 2021. P. 44–50 / Corral-Pérez J, Casals C, Huertas JR. Age-related differences in oxidative stress during recovery from short, long-term periodic exercises in elite judokas. In the collection: Integration of science and sports practice in combat sports. Proceedings of XX International scientific and practical conference of young researchers, dedicated to the 100th Anniversary of Evgeny Mikhailovich Chumakov. Moscow; 2021.

63. Lang E., Pozdeev V.I., Xu H.C. Storage of erythrocytes induces suicidal erythrocyte death // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 39, N2. P. 668–676 / Lang E, Pozdeev VI, Xu HC. Storage of erythrocytes induces suicidal erythrocyte death. Cell Physiol Biochem. 2016;39(2):668-676.

64. Pretorius E., du Plooy J.N., Bester J. A comprehensive review on eryptosis // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 39, N5. P. 1977–2000. DOI: 10.1159/000447895 / Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A comprehensive review on eryptosis. Cell Physiol Biochem. 2016;39(5):1977-2000. DOI: 10.1159/000447895

65. Wesseling M.C., Wagner-Britz L., Boukhoud F. Measurements of intracellular Ca²⁺ content and phosphatidylserine exposure in human red blood cells: methodological issues // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 38, N6. P. 2414–2425. DOI: 10.1159/000445593 / Wesseling MC, Wagner-Britz L, Boukhoud F. Measurements of intracellular Ca²⁺ content and phosphatidylserine exposure in human red blood cells: methodological issues. Cell Physiol Biochem. 2016;38(6):2414-25. DOI: 10.1159/000445593.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 93–100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100.

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Naumova EM, Valentinov BG, Grachev RV. Eritrotsity i oksislitel'nyy stress (obzor literatury) [Erythrocytes and oxidative stress (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:93-100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-101-105

ИСКУССТВЕННЫЕ НЕЙРОСЕТИ В ОЦЕНКЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Г.В. ГАЗЯ*, В.В. ЕСЬКОВ**

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук»,
Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН», в г. Сургуте, ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, 628426, Россия,
e-mail: safety.ot86@gmail.com

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628408, Россия

Аннотация. Исследование параметров сердечно-сосудистой системы в геронтологии приводит к возникновению неопределённости 1-го типа (статистика не показывает различия). **Цель исследования** – доказать возможности применения искусственных нейросетей в геронтологии. **Материалы и методы исследования.** Исследовались три возрастные группы женщин ханты и три группы приезжих женщин Югры (Север России), в каждой группе были по 38 человек. Регистрировалось 6 параметров работы сердца (включая параметры симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы). Сравнивалась выборка медиан (M_1) этих 6-ти параметров для одинаковых возрастных групп (1-1, 2-2, 3-3). Для выявления реального различия использовались искусственные нейросети в режиме хаоса и многократных повторных настроек. **Результаты и их обсуждение.** Парное сравнение выборок медиан показало почти полное совпадение выборок (неопределённость 1-го типа). **Выводы:** использование искусственных нейросетей устранило статистическое совпадение выборок (показало различие) и одновременно обеспечило нахождение главных диагностических признаков (параметров порядка), что в современной статистической науке совершенно невозможно (для любых биосистем). В геронтологии появляется мощный инструмент для изучения возрастных различий параметров организма.

Ключевые слова: неопределённость первого типа, возрастные изменения, хаос, нейросети.

ARTIFICIAL NEURON NETWORKS FOR ESTIMATION OF AGING CHANGES

G.V. GAZYA*, V.V. ESKOV**

*Federal Science Center Scientific-Research Institute for System Studies of the Russian Academy of Science,
st. Base, 34, Surgut, 628426, Russia, e-mail: safety.ot86@gmail.com

** Surgut state university, Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia

Abstract. The investigation of cardio-vascular system according to aging evolution a human body present the reality go first type uncertainty. On this case statistics is not real the samples demonstrated absent of distinguishes. **The research purpose** was trying to prove the possibility on artificial neuron networks for gerontology. **Objects and methods.** We studied three age groups of Khanty women and three groups of women from Yugra (Northern Russia), each group included 38 people. 6 parameters of the work of the heart were recorded, including parameters of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system. We compared a sample of medians (M_1) of these 6 parameters for the same age groups (1-1, 2-2, 3-3). To identify the real difference, artificial neural networks were used in chaos mode and multiple re-adjustments. **Results and its discussion.** We use special reigns (chaos and many repetition) for this artificial neuron networks. But traditional stochastic comparison of the samples demonstrated statistical equality. **Conclusions.** The stochastic equality of all samples was destroyed by artificial neuron networks using. It was demonstrated the main diagnostic human body parameters (order parameters). So, such problem has not solution in all modern science (with mathematic else). There is new very effective method (and theory at all) for aging investigations at all gerontology (and medicine at all).

Keywords: uncertainty of the first type, age-related changes, chaos, neural networks.

Введение. Широко известно, что средняя продолжительность жизни приезжего человека на Севере существенно ниже, чем продолжительность

жизни жителей средних широт. Качество жизни человека на Севере тоже существенно ниже и это определяется законом в России (существуют специальные

северные надбавки к зарплате). Особенно эти различия видны по параметрам *сердечно-сосудистой системы* (ССС) человека на Севере [1-6,14].

В этой связи продолжительность жизни и качество жизни человека на Севере является особой проблемой геронтологии и всей медицины. Известно, что патология ССС преобладает над всеми остальными заболеваниями, а ее изучение именно в возрастном аспекте составляет важный раздел геронтологии. Поэтому мы и изучаем все эти аспекты для оценки качества жизни человека на Севере России [8-12,17].

Традиционно состояние ССС изучается на основе статистики [8-10,12]. Европейские кардиологи предложили регистрировать *кардиоинтервалы* (КИ) не менее 5 минут, что в итоге позволило сравнивать попарные выборки КИ из 300 значений этих КИ. Считается, что такая выборка КИ вполне репрезентативна. Однако, 20 лет назад был доказан *эффект Еськова-Зинченко* (ЭЕЗ) сначала в биомеханике, а затем для ССС [1-6,11,13-20].

В этом ЭЕЗ доказано отсутствие статистической устойчивости любых выборок КИ. Если выборки КИ уникальны, то мы не можем дальше их использовать в изучении ССС. Это получило название неопределенности 2-го типа (любая выборка параметра ССС уникальна). Однако сейчас доказана и неопределенность 1-го типа, когда статистика показывает совпадение выборок параметров ССС, а *искусственные нейросети* (ИНС), например, доказывают различия в состояниях ССС [7,11,13,15,17-19]. Именно эта проблема и представлена в настоящей статье [11,13,15,18,19].

Объекты и методы исследования. Детальному исследованию подвергались три (разные) возрастные группы женщин ханты (аборигены Югры-Севера России) и три группы приезжих женщин. В каждой группе было по 38 женщин (средний возраст группы $\langle T_1 \rangle = 27$ лет, второй группы $\langle T_2 \rangle = 43$ года и третьей $\langle T_3 \rangle = 58$ лет) и у каждого обследуемого мы с помощью запатентованного аппарата ЭЛОКС-01 регистрировали по шесть параметров ССС.

Для изучения динамики параметров ССС этого женского населения Югры методом вариационной пульсоинтервалографии было обследовано 228 человек, трёх групп по 38 человек в каждой: 1-я группа – 18-36 лет; 2-я группа – 37-49 лет; 3-я группа – старше 50 лет. Все наблюдаемые женщины были без патологий и жалоб на здоровье (согласно Хельсинской декларации давали добровольное согласие на обследование).

В качестве этих параметров мы брали: x_1 (SIM) – интегративный показатель состояния симпатической *вегетативной нервной системы* (ВНС); x_2 (PAR) – показатель парасимпатической ВНС; x_3 (SDNN) – стандарт отклонения КИ; x_4 (INB) – индекс напряжения Баевского; x_5 (SPO₂) – уровень насыщения крови оксигемоглобином (в %); x_6 (HR) – частота сердечных

сокращений (удары в минуту). Все эти шесть параметров образовывали общий вектор состояния ССС $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_6)^T$ в фазовом пространстве состояния – ФПС (размерность ФПС $m=6$).

По факту любая выборка $x_i(t)$ содержала около 300-т значений $x_i(t)$, поэтому мы рассчитывали *медианы* (Me) для этих выборок, а затем эти 38 Me (для каждой группы обрабатывали также статистически (в рамках непараметрических распределений). Нами установлено, что только 1-1,5 % выборок Me статистически различаются. В итоге мы получали по 6 выборок Me $x_i(t)$ для каждой группы и их попарно сравнивали.

Сравнения выборок $x_i(t)$ производилось по критерию Манна-Уитни для пар с одинаковым возрастом (1-1, 2-2, 3-3), но это были женщины ханты и приезжие женщины. Если критерий $p_{ij} > 0,05$, то такая пара могла иметь общую генеральную совокупность. При критерии Манна-Уитни $p_{ij} < 0,05$ мы считали выборки $x_i(t)$ статистически различными (они не совпадали).

Поскольку статистика нам не показала существенных различий выборок, то мы использовали *искусственные нейросети* (ИНС) в двух основных режимах (хаос и многократные повторения) [11,13,15,17,18,19]. Производились многократные повторные настройки ИНС с разными весами w_{io} . Эти начальные веса w_{io} выбирались хаотично из интервала (0, 1) для каждой настройки ИНС.

Задание этих начальных весов w_{io} диагностических признаков (хаотичные веса w_{io} из (0,1)) позволило не только устранить неопределенность 1-го типа (статистическое совпадение выборок), но ранжировать значимость этих признаков $x_i(t)$.

В итоге мы находили главные диагностические признаки (параметры порядка). В настоящее время задача системного синтеза (нахождение параметров порядка) не имеет решения во всей математике (в общем виде). Тем более она не может быть решена в биомедицинских исследованиях, если все выборки статистически совпадают (при неопределенности 1-го типа).

Результаты и их обсуждение. Прежде чем представить результаты статистических сравнений выборок медиан Me всех шести диагностических признаков $x_i(t)$, мы напомним, что за последние 20 лет была доказана гипотеза основоположника теории информации W. Weaver, о том, что все биосистемы – *системы третьего типа* (СТТ) не могут быть объектом современной *детерминистской и стохастической науки* (ДСН).

Эту гипотезу Weaver предложил в 1948 году и только сейчас (за последние 20 лет) нам ее удалось доказать в виде ЭСЗ [1-6,8,9,14]. В этом ЭЕЗ доказано, что любая выборка параметра $x_i(t)$ организма человека является уникальной (статистически неповторимой). Это легко проверить, если 15 раз подряд у одного и того же испытуемого измерить выборки $x_i(t)$.

Например, у любого из этих 6-ти групп (всего 228 человек) мы повторно регистрировали 15 выборок КИ и затем все эти 15 выборок попарно сравнивали. В итоге было получено 228 матриц парных сравнений выборок КИ. Типичную такую матрицу мы представили в виде табл. 1. Здесь имеется 105 разных пар сравнения, для которых в табл. 1 мы записали критерии Вилкоксона p_{ij} (для каждой i -й и j -й пары).

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок КИ одного и того же человека (без нагрузки, число повторов регистрации КИ $n=15$), использовался критерий Вилкоксона (критерий различий $p<0,05$, число совпадений $k=10$)

	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	0,02	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	0,04	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,02	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00		0,78	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,78		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,25	0,04	0,67	0,73	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25		0,02	0,38	0,49	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,02		0,08	0,14	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	0,38	0,08		0,30	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73	0,49	0,14	0,30		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

В итоге, мы получили матрицу парных сравнений выборок КИ (одного испытуемого, сидя, в покое), где число k_i пар выборок с $p_{ij} \geq 0,05$ очень мало ($k_i=10$). Это доказывает отсутствие статистических совпадений выборок (более 90% пар статистически не совпадают), в чем и заключается ЭЭЗ. Сейчас мы построили тысячи таких матриц (кроме этих 228) для разных людей и везде закономерность одинакова для КИ (SIM , PAR , INR и т.д.), числа $k \leq 15\%$, т.е. выборки уникальны [1-6,8-10,12,14].

Все это доказывает гипотезу *Weaver* (СТТ не объект ДСН) и ЭЭЗ, т.е. – выборки параметров *сердечно-сосудистой системы* (ССС) человека статистически неустойчивы [1-6,8,9,14]. Для них нет смысла использовать статистику, т.к. статистическая функция распределения $f(x)$, ее статистические характеристики (статистическое среднее $\langle x \rangle$ статистическое D_x^2 и т.д.) непрерывно и хаотично изменяются [1-6,8,9,14].

Следующая выборка КИ будет другой для любых параметров ССС любого человека на планете Земля [1,2,4-6,8-10,13-15,18,19]. Это получило название эффекта Еськова-Зинченко или неопределенности 2-го типа. Этот ЭЭЗ глобален для всех биосистем – СТТ. Однако для СТТ имеется и неопределенность 1-го типа.

В наших исследованиях такая неопределенность 1-го типа проявляется в статистическом совпадении выборок $x_i(t)$ для разных испытуемых. Представим результаты парных сравнений всех шести выборок $x_i(t)$

для групп с одинаковыми возрастными (ханты и приезжие женщины). В табл. 2 мы представили критерии Манна-Уитни для пары 1-1 (средний возраст $\langle T_1 \rangle = 27$ лет), пары 2-2 ($\langle T_2 \rangle = 43$ года) и пары 3-3 ($\langle T_3 \rangle = 58$ лет). Очевидно, что только пара 1-1 показала статистические различия для $x_1(SIM)$ – 0,02 и $x_4(INB)$ –0,01.

Таблица 2

Результаты попарного сравнения средних значений рангов (допустимого уровня значимости параметров вариальности сердечного ритма, групп женщин коренного и некоренного населения Югры по возрасту) интегральных параметров с помощью критерия Манна – Уитни

Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05$			
Параметры	p – уров., 1 с 1	p – уров., 2 со 2	p – уров., 3 с 3
SIM	0,02	0,63	0,22
PAR	0,07	0,67	0,57
$SDNN$	0,08	0,16	0,70
INB	0,01	0,43	0,84
SPO_2	0,15	0,67	0,69
HR	0,31	0,12	0,87

Примечание: SIM – показатель активности симпатического отдела ВНС (у.е.), PAR – показатель активности парасимпатического отдела ВНС (у.е.), INB – показатель индекса напряжения по Р.М. Баевскому (у.е.), SPO_2 – содержание оксигемоглобина в крови испытуемых (%), $SDNN$ – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (мс.), HR – частота сердечных сокращений (уд/мин)

Все остальные пары показали критерий Манна-Уитни $p_{ij} \geq 0,05$, т.е. эти пары имеют общую генеральную совокупность (они статистически не различаются). В итоге, в табл. 2 из всех (разных) 18-ти пар сравнения только две пары статистически различаются. Это всего 11% различий и это нами сейчас обозначается как неопределенность 1-го типа (парное сравнение почти не показывает статистических различий).

Очевидно, что статистика не работает, т.к. ханты и приезжие женщины практически не различаются по 6-ти параметрам ССС. Поэтому мы и используем ИНС в двух особых режимах. Во-первых, ЭЭЗ в виде хаоса выборок наблюдается не только для ССС, но и для остальных 5-ти параметров ССС.

В итоге мы сравнивали выборки всех 6-ти параметров. После 50-ти повторных настроек ИНС (в режиме хаоса) мы получили средние веса $\langle w_i \rangle$ диагностических признаков $x_i(t)$ для старшей возрастной группы (3-3). На рисунке видно, что главный диагностический признак – это индекс Баевского (INB). Он имеет $\langle w_i \rangle = 1$. Это параметр порядка.

В настоящее время (за последние 20 лет) во всей биологии, медицине, психологии и других науках о живых системах был доказан ЭЭЗ [1-6,11,13-15,18,19]. Этот ЭЭЗ связан с отсутствием статистической устойчивости любых выборок любых параметров $x_i(t)$ организма человека. Такая статистическая неустойчивость сейчас обозначена как неопределенность 2-го

типа (или ЭЭЗ).

Однако, в биомедицине имеется и неопределенность 1-го типа. В этом случае выборки параметров $x_i(t)$ статистически совпадают, но испытуемые находятся в разных состояниях (или это вообще разные группы испытуемых). В итоге статистика и здесь тоже не работает, т.к. группы разные, а выборки статистически совпадают.

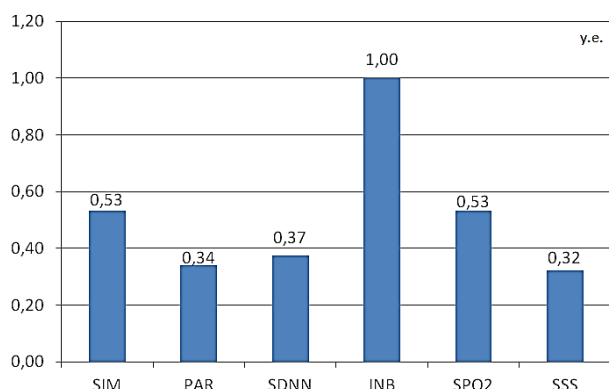


Рис. Результаты 50-ти обучений нейронной сети при решении задачи бинарной классификации в диагностике различий по интегральным параметрам ВСР женщин 3-х сравниваемых групп коренного и некоренного населения Югры

Для раскрытия неопределенности 1-го типа мы предлагаем использовать *искусственные нейронные сети* (ИНС) в двух особых режимах. Первый режим – это хаос параметров начальных весов w_{i0} всей ИНС. Фактически, этот хаос следует из ЭЭЗ, когда выборки *электроэнцефалограмм* (ЭЭГ) статистически совпадают.

Второй особый режим работы ИНС связан с непрерывной генерацией биопотенциалов $x_1(t)$ нейросетей мозга. Известно, что электроэнцефалограмма живого человека не может показать $x_1(t)=0$. Для ЭЭГ мы имеем непрерывное и хаотичное изменение и $x_1(t)$, и скорости изменения $x_1(t)$ в виде $x_2=dx_1/dt$. Эта x_2 непрерывно изменяется и $x_2 \neq 0$ постоянно.

В итоге, мы приходим к двум новым режимам работы ИНС (хаос и многократные повторения настройки (реверберации ЭЭГ)). В сообщении мы показали применения таких режимов ИНС для раскрытия неопределенности 1-го типа. В табл. 2 для пары 3-3 (старший возраст ханты и приезжие женщины) мы имеем совпадение всех выборок. Однако, ИНС все выборки четко разделила (см. рисунок) и показала главные из них (параметры порядка).

Выводы. В геронтологии при изучении возрастных параметров жителей Севера России очень часто возникает неопределенность 1-го типа. В этом случае выборки этих параметров существенно различаются, но статистика это выделить не может (показывает их совпадение).

Использование ИНС в двух особых режимах (хаос и многократные реверберации – повторные

настройки ИНС) позволяют раскрыть неопределенность 1-го типа. При этом мы не только выявляем различия в параметрах ИНС, но и выявляем главные диагностические признаки. Это доказывается системным синтезом, и такая задача в современной математике не имеет общего решения (в том числе и из-за ЭЭЗ).

Использование ИНС в режимах, которые подобны работе нейросетей мозга, позволит открывать новые перспективы в геронтологии. Именно в геронтологии очень часто бывает сложно выявить возрастные и гендерные различия между исследуемыми группами.

Литература / References

1. Еськов В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под ред. член-корр. РАН, д.б.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.b.n., professora G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastics or chaos? Under. ed. corresponding member RAS, Doctor of Bio-logical Sciences, Professor G.S. Rosenberg]. Samara: Izdatel'stvo ООО «Porto-print»; 2020. Russian.
2. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем / Под ред. Хадарцева А.А., Розенберга Г.С. Тула: изд-во Тульское производственное полиграфическое объединение, 2017. 596 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticheskikh sistem. Pod red. Khadartseva A.A., Rozenberga G.S. [The end of certainty: the chaos of homeostatic systems. Ed. Khadartseva A.A., Rozenberga G.S.]. Tula: izd-vo Tul'skoe proiz-vodstvennoe poligraficheskoe ob'edinenie; 2017. Russian.
3. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем. Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: Изд-во ООО «Порто-принт», 2017. 388 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticheskikh sistem. Pod red. G.S. Rozenberga [Complexity: chaos of homeostatic systems. Ed. G.S. Rosenberg]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-print»; 2017. Russian.
4. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем - complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 34–43. DOI: 10.12737/20422 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova-Zinchenko oproveraet predstavleniya I.R. Prigogine, J.A. Wheeler i M. Gell-Mann o determinirovannom khaose biosistem - complexity [The effect of Eskova-Zinchenko refutes the ideas of I.R. Prigogine, J.A. Wheeler and M. Gell-Mann on the deterministic chaos of biosystems - complexity]. Journal of New Medical Technologies. 2016;2:34–43. DOI: 10.12737/20422. Russian.
5. 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 mezhdu proizvol'nymi i neproizvol'nymi dvizheniyami? [Are the distinctions between voluntary and involuntary movement?]. Journal of New Medical Technologies. 2020; 3:88–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688. Russian.
6. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Филатова О.Е., Башкатова Ю.В. Новые представления о гомеостазе и эволюции гомеостаза // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019. Т. 28, № 1. С. 21–27 / Pyatin VF, Es'kov VV, Filatova OE, Bashkatova YuV. Novye predstavleniya o gomeostaze i evolyutsii gomeostaza [New ideas about homeostasis and the evolution of homeostasis]. Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. 2019;28(1):21–7. Russian.
7. Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределенность и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 68–83 / Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DYU. Neopredelennost' i neprognoziruemost' – bazovye svoystva sistem v biomeditsine [Uncertainty and unpredictability - basic properties of medical systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:68–83. Russian.

8. Es'kov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: The importance of inhibition // *Neurophysiology*. 1993. Vol. 25, №6. P. 348–353 / Es'kov VM, Filatova OE. Respiratory rhythm generation in rats: The importance of inhibition. *Neurophysiology*. 1993;25(6):348–53.

9. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. *Emergence // Complexity and Organization*. 2014. Vol. 16, N2. P. 107–115 / Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. *Emergence. Complexity and Organization*. 2014;16(2):107–15.

10. Eskov V.M., Zinchenko Y.P., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Glansdorff-Prigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress // *Human Ecology*. 2017. Vol. 5. P. 27–32. DOI:10.33396/1728-0869-2017-5-27-32 / Eskov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Glansdorff-Prigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress. *Human Ecology*. 2017;5:27–32. DOI:10.33396/1728-0869-2017-5-27-32.

11. 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. Vol. 7. P. 11–16. DOI:10.33396/1728-0869-2019-7-11-16 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Kolosova AI, Makeeva SV. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones. *Human Ecology*. 2019;7:11–16. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-7-11-16.

12. Filatova D.Y., Bashkatova Yu.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Parameter evaluation of cardiovascular system in schoolchildren under the condition latitudinal displacement // *Human Ecology*. 2018. Vol. 25, N4. P. 30–35. DOI:10.33396/1728-0869-2018-4-30-35 / Filatova DY, Bashkatova YuV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Parameter evaluation of cardiovascular system in schoolchildren under the condition latitudinal displacement. *Human Ecology*. 2018;25(4):30–5. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-4-30-35.

13. Filatova O.E. Standardizing measurements of the parameters of mathematical models of neural networks // *Measurement techniques*. 1997. Vol. 40, N1. P. 55–59 / Filatova OE. Standardizing measurements of the parameters of mathematical models of neural networks. *Measurement techniques*. 1997;40(1):55–9.

14. Gavrilenko T.V., Es'kov V.M., Khadartsev A.A., Khimikova O.I., Sokolova A.A. The new methods in gerontology for life expectancy prediction of the indigenous population of Yugra // *Advances in gerontology*. 2014. Vol. 27, N1. P. 30–36 / Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. The new methods in gerontology for life expectancy prediction of the indigenous population of Yugra. *Advances in gerontology*. 2014;27(1):30–6.

15. Grigorenko V.V., Nazina N.B., 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*. 2021. Vol. 1889. P. 032003. DOI:10.1088/1742-6596/1889/3/032003 / Grigorenko VV, Nazina NB, Filatov MA, Chempalova LS, Tretyakov SA. New information technologies in the estimation of the third type systems. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021;1889:032003. DOI:10.1088/1742-6596/1889/3/032003.

16. Khadartsev A.A., Zilov V.G., 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 / Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(4):419–23.

17. 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. Vol. 7. P. 27–31. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-7-27-31 / 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. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-7-27-31.

18. Kozlova V.V., Galkin V.A., Filatov M.A. Diagnostics of brain neural network states from the perspective of chaos // *Journal of Physics Conference Series*. 2021. Vol. 1889(5). P. 052016. DOI:10.1088/1742-6596/1889/5/052016 / Kozlova VV, Galkin VA, Filatov MA. Diagnostics of brain neural network states from the perspective of chaos. *Journal of Physics Conference Series*. 2021;1889(5):052016 DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052016.

19. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Measuring order parameters based on neural network technologies // *Measurement techniques*. 2015. Vol. 58(4). P. 462–466. DOI: 10.1007/S11018-015-0735-X / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Measuring order parameters based on neural network technologies. *Measurement techniques*. 2015;58(4):462–6. DOI: 10.1007/S11018-015-0735-X.

20. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019. Vol. 168, № 1. C. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Kitanina KY, Eskov VV, Ilyashenko LK. Examination of statistical instability of electroencephalograms. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168.(1):5–9.

Библиографическая ссылка:

Газя Г.В., Еськов В.В. Искусственные нейросети в оценке возрастных изменений // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 101–105. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-101-105.

Bibliographic reference:

Gazya GV, Eskov VV. Iskusstvennye neyroseti v otsenke vozrastnykh izmeneniy [Artificial neuron networks for estimation of aging changes]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:101–105. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-101-105. Russian.

УДК: 61

DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-106-109

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СЕВЕРА И ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА

Г.В. ГАЗЯ*, В.В. ЕСЬКОВ**, Е.В. ОРЛОВ***, Н.Ф. СТРАТАН**

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук»,
Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН», в г. Сургуте, ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, 628426, Россия,
e-mail: safety.ot86@gmail.com

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628408, Россия

***ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Аннотация. Оценка действия слабых промышленных электромагнитных полей на организм человека связана с возникновением неопределенности 1-го типа, когда статистика становится неэффективной. **Цель исследования** – установить новые закономерности в отличиях параметров работы сердца человека на Севере РФ на примере групп без воздействия электромагнитных полей и при их воздействии. **Материалы и методы исследования.** Первоначально была изучена возможность статистического совпадения выборок параметров работы сердца между всеми четырьмя возрастными группами. При этом исследовались группы (1 и 2) без действия промышленных полей и группы (3 и 4) при их воздействии. Производились попарные сравнения 6-ти основных параметров четырех разных групп женщин. Далее использовались искусственные нейронные сети для разделения тех выборок, которые не различались (или различались слабо). Для сравнения групп 1-2, 1-3, 2-3 эти нейросети работали в режиме малых ревербераций и хаотически заданных начальных весов w_{ij} диагностических параметров $x_i(t)$. **В результате исследования** Установлено, что пары 1-2 (без влияния электромагнитных полей) статистически вообще не различаются по всем 6-ти параметрам $x_i(t)$. Пары 1-3 и 2-3 показали различие по наименьшему числу признаков. Наибольшее различие дает 4-ая группа (женщины старше 35-и лет и при длительном действии полей). Нейросети при этом разделяют все 6 пар сравнения. **Выводы:** возникающая неопределенность 1-го типа в экологии человека (выборки статистически совпадают) достоверно различается с помощью искусственных нейросетей в двух особых режимах (хаосе и реверберации).

Ключевые слова: неопределенность первого типа, слабые электромагнитные поля, хаос, нейросети.

EFFECT OF NORTH FACTORS AND INDUSTRIAL PRODUCTION ON AGE-RELATED CHANGES IN HEART PERFORMANCE

G.V. GAZYA*, V.V. ESKOV**, E.V. ORLOV***, N.F. STRATAN**

*Research Institute for System Research of the Russian Academy of Sciences,
A separate subdivision of the Federal Scientific Center of the Scientific Research Institute of the Russian Academy
of Sciences, in the city of Surgut, st. Base, 34, Surgut, 628426, Russia, e-mail: safety.ot86@gmail.com

**Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia

***"Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation of the Ministry of Health
of Russia, st. Chapayevskaya, 89, Samara, 443099, Russia

Abstract. Uncertainty of the first type in human ecology and under north industry condition. The influence of industrial electromagnetic fields on human body presents the uncertainty of the first type. For this case all stochastic methods are not effective. **The research purpose** was to present new differences between heart parameter for groups with electromagnetic fields influence and without at (for different aging groups). **Materials and methods.** At first, we produce the argument of distinguishes between group (with effect electromagnetic fields radiation influence and without it for four different aging groups). It was investigated 1-2 groups without the fields and 3-4 groups with such electromagnetic fields was presented pair comparison of all six cardioparameters for all such 4 groups. At the end we use artificial neuron network (with special reigns of chaos and multiriver be ration. **Results and its discussion.** It has been established that pairs 1-2 (without the influence of electromagnetic fields) do not statistically differ at all in all 6 parameters $x_i(t)$. Pairs 1-3 and 2-3 showed the difference in the smallest number of features. But artificial neuron network presents the difference for all 6 parameters or all 4 groups. **Conclusions.** It was presented the uncertainty of first type when samples do not demonstrate any distinguishes between samples for real different groups artificial neuron networks present such distinguishes and provide the identification of main human body (as order parameters).

Keywords: uncertainty of the first type, weak electromagnetic fields, chaos, neural networks.

Введение. В экологии человека довольно часто возникают ситуации, когда статистика не может показать существенных различий между выборками. При этом экологические факторы действуют существенно, но статистика не может выявить некоторые различия в выборках между исследуемыми группами [9,15].

Особенно это характерно для анализа работы сердечно-сосудистой системы (ССС) человека, которая

не всегда выраженно реагирует на те или иные экологические факторы [11,14]. На сегодня установилось твердое мнение, что слабые (промышленные) электромагнитные поля не оказывают существенного влияния на ССС. В промышленной экологии отсутствуют жесткие нормативы на ограничение воздействия таких слабых электромагнитных полей (СЭМП).

Однако, длительное воздействие таких СЭМП на CCC человека, проживающего в условиях Севера РФ, где экофакторы особенно значимо действуют на CCC [7,8], может привести к выраженным изменениям именно в параметрах CCC. Изучение эффектов действия СЭМП на организм женщин (работниц нефтегазового комплекса РФ) и составило главную задачу настоящих исследований. Причем эти исследования мы выполнили с применением методов новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [1-6].

Объекты и методы исследования. Обследованию (согласно Хельсинской декларации) подвергались четыре группы женщин: 1-я группа – женщины без воздействия СЭМП с возрастом $T_1 \leq 35$ лет; 2-я группа – женщины без СЭМП, но с возрастом $T_2 > 35$ лет; 3-я группы – женщины с $T_3 \leq 35$ лет и подвергающиеся на производстве действию СЭМП. 4-я группа – женщины с $T_4 > 35$ лет и с действием СЭМП. Следует отметить, что все женщины длительно проживают в ХМАО-Югре (Север РФ), т.е. имеют выраженную адаптацию к экофакторам Севера РФ.

Первоначально были составлены выборки по всем 4-м группам по следующим параметрам CCC: x_1 – КИ – величина кардиоинтервалов (КИ) в миллисекундах; x_2 – SIM – показатель состояния симпатической вегетативной нервной системы (ВНС) – СВНС; x_3 – показатель парасимпатической ВНС – ПВНС; x_4 – SSS – количество ударов сердца в минуту; x_5 – SDNN – стандарт отклонений величины КИ; x_6 – IBN – индекс Баевского.

В итоге эти 6 признаков x_i образуют для 4-х парных групп женщин 36 разных пар сравнения выборок (по всем 6-ти параметрам). Для всех этих 36-ти пар сравнения выборок мы рассчитали критерии p Вилкоксона. Если $p_{ij} > 0,05$, то такая пара (статистически) может иметь одну общую генеральную совокупность. В этом случае мы можем говорить о статистическом совпадении выборок параметров CCC испытуемых. В качестве испытуемых были четыре группы женщин-работниц завода стабилизации конденсата (ЗСК), которые имели или не имели влияние СЭМП и длительно проживали на Севере РФ.

В итоге, мы использовали для разрешения неопределенности 1-го типа (статистическое совпадение выборок) искусственные нейронные сети (ИНС) в двух новых решениях: хаосе начальных параметров w_{io} (веса признаков $x_i(t)$) и многократных реверберациях (повторные настройки ИНС с хаотичным заданием w_{io}) [10,12,13].

Результаты и их обсуждение. Поскольку каждая выборка КИ (и других параметров CCC) имела не менее 300-т точек (значений $x_i(t)$), то все выборки этих шести параметров первоначально проверились на наличие параметрических распределений. В итоге мы установили, что не только сами выборки этих значений $x_i(t)$, в большинстве случаев, не могут показать нормальное распределение, но и выборки их медиан (Me), которые для каждой группы имели число $n=30$, не могут показать параметрические распределения.

В итоге мы использовали непараметрические критерии Вилкоксона при парном сравнении всех этих выборок (внутри групп) и критерии Манна-Уитни при межгрупповом сравнении. Поскольку мы имеем 6 разных параметров, а всего групп 4, то число

разных пар сравнения Me было равно шести (для каждого параметра). В итоге мы получили сводную таблицу (табл.1) парных сравнений выборок Me (для каждой группы было 30 испытуемых, $n=30$), в которую заносились критерии Манна-Уитни U_{ij} , т.е. для i -й и j -й выборок [16,17].

Такая итоговая матрица парных сравнений всех выборок Me представлена в табл. 1. Очевидно, что число n пар, для которых критерии $U_{ij} < 0,05$ (в этом случае i -я и j -я выборки не имеют общую генеральную совокупность, т.е. они статистически различаются) в этой табл. 1 невелико. Из 36-ти разных пар мы имеем менее 50% пар, которые могут статистически различаться (всего 14 таких пар из всех 36-ти пар).

Таблица 1

Результаты попарного сравнения средних значений рангов допустимого уровня значимости параметров варибельности 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
CI	0,308	0,072	0,620	0,018*	0,090	0,171
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*

Примечания: 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 $p < 0,05$); * – группы p статистически принадлежат к разным генеральным совокупностям

Существенно, что 1-я и 2-я группы с позиции статистики вообще не различаются по всем параметрам $x_i(t)$. Это две группы без воздействия СЭМП, но они различаются по возрасту. Однако, уже следующая пара (3-4), с группами разными по возрасту, демонстрирует существенные различия по трем параметрам $x_i(t)$. Эти две группы различаются не только по возрасту (это тоже группа до 35 лет – 3 и группа старше 35 лет – 4), но они различаются и по длительности действия СЭМП.

Очевидно, что длительность воздействия СЭМП существенно изменяет состояние CCC. Это приводит к существенному отличию не только 4-й группы от 3-й, но и от всех остальных групп сравнения. Если 1-я и 3-я группы (1-3 столбец) различаются весьма слабо, то группы 1 и 4 уже показывают почти полное различие. Напомним, что группы 1 и 3 – это одинаковые по возрасту группы женщин, но на группу 3 действует СЭМП, а на 1-ю группу не действует. С другой стороны, группы 1 и 4 различаются полностью (и по действию СЭМП и по возрасту). Это доказывает, что возраст и длительное действие СЭМП приводит к очень существенным различиям в 6-ти параметрах CCC.

Аналогичный результат показывает и столбец 2-4, где 4-я группа уже более сильно отличается от 2-й группы, зато они одинакового возраста. При этом обе эти группы имеют приблизительно одинаковый возраст (старше 35-ти лет), но они имеют разные экофакторы воздействия (без СЭМП и с СЭМП).

Характерно, что 2-я и 3-я группы различаются незначительно (как и пары 1-3). Это означает, что старший возраст дает результат (по параметрам ССС), как и младшая группа, но в условиях действия СЭМП. Использование ИНС показало существенные различия между всеми 6-ю сравниваемыми парами групп для всех шести параметров $x_i(t)$. При этом ликвидируется неопределенность 1-го типа (статистика показывает совпадение выборок).

Представляем табл. 2, где даны веса всех признаков w_i после 50-ти (настроек нейросети – ИНС) итераций и сравнений пар выборок для двух разных групп. Поскольку в табл. 1 мы показываем для пары 1-2 полное статистическое совпадение по всем 6-ти параметрам, то ИНС дает четкие различия этих выборок. При этом главные диагностические признаки (у которых $w_i \geq 0,5$) не всегда совпадают с данными табл. 1. Различаются (в ИНС) и пары 1-3 и 2-3, которые почти совпадали в табл. 1.

Таблица 2

Результаты статистической обработки значений весов w_i после 50-ти итераций, выборки $x_i(t)$ для групп сравнения 1-2, 1-3, 2-3

Группы сравнения	w_i	CI	SIM	PAR	SSS	$SDNN$	IBN
1-2	$M \pm \sigma$	0,514±0,233	0,776±0,233	0,610±0,247	0,581±0,232	0,546±0,242	0,716±0,266
1-3	$M \pm \sigma$	0,527±0,250	0,719±0,267	0,512±0,254	0,447±0,238	0,632±0,250	0,692±0,262
2-3	$M \pm \sigma$	0,797±0,247	0,640±0,248	0,521±0,231	0,795±0,207	0,565±0,269	0,538±0,228

Например, наименьшее значение p_{1-2} в табл. 1 показали два первых признака (КИ и SIM). Худший результат показали PAR и SSS (0,304 и 0,352). В табл. 2 мы имеем несколько другие результаты, здесь SIM, PAR и IBN лидируют. Отметим, что в табл. 2 мы предоставляем три пары (из табл. 1), которые показали наибольшие статистические совпадения (т.е. худшие результаты в статистике). Здесь пара 1-2 вообще не различается, 1-3 показали одно и то же (из 6-ти), а пара 2-3 показала только 2 отличия (по статистике).

Таким образом, ИНС четко разделяют все пары выборок по всем 6-ти параметрам $x_i(t)$. Этого не может показать статистика (табл. 1), которая для большей половины пар сравнения показывает статистические совпадения. Эти параметры были выявлены для пар 1-2; 1-3; 2-3. Только 4-я группа демонстрирует определенные статистические различия (но не полные).

Статистический расчет разных пар сравнения (для всех 4-х групп) показал существенное статистическое совпадение для пар 1-2; 1-3; 2-3. Это означает,

что различие в возрасте (1-2) или различие в эффектах СЭМП (для младших возрастов (1-3)) весьма несущественны.

Существенно, что 2-я (старшая) возрастная группа и 1-я (младшая возрастная группа с действием СЭМП) существенно не различаются. Такой результат можно трактовать (при сравнении групп 1 и 3) как влияние СЭМП на параметры ССС (для группы 3) и это приводит их к состоянию, которое можно трактовать как эквивалент возрастным изменениям. СЭМП как бы вызывает ускоренное старение (по параметрам ССС). Еще более разительны результаты нам демонстрирует группа 4. Она существенно отличается от всех трех других групп.

В этом случае мы имеем эффект суперпозиции и возрастных изменений, и действия СЭМП. Подчеркнем, что это все происходит на фоне действия неблагоприятных экологических условий Севера РФ. Здесь и резкие перепады температур (в зимнее время), и крайне низкая влажность в помещениях, и много других экологических факторов, которые характерны для Северо-Запада Сибири (Югры) [7-11].

Суперпозиция этих экофакторов вместе с возрастными изменениями и действием СЭМП (на 4-ю группу) приводит к тому, что 4-я группа существенно отличается от всех остальных. Однако, следует отметить, что 1, 2 и 3-я группы не показали существенных различий при их попарном сравнении. Такой результат говорит о слабых возрастных изменениях (и слабом действии СЭМП на 3-ю группу). В итоге статистика не может нам продемонстрировать эффекты возрастных изменений и действия СЭМП (на 3-ю группу).

Однако, применение ИНС сразу и четко нам показало такие различия (для этих 3-х групп) и позволило находить (с помощью ИНС) главные диагностические признаки. Эти признаки мы обозначаем как параметры порядка. Сама процедура их нахождения обозначена как хаос начальных параметров (весов диагностических признаков w_{i0} перед настройкой ИНС) и многократные реверберации (повторные настройки ИНС с хаотичным заданием w_{i0}).

В итоге, мы можем ранжировать все конечные веса w_i диагностических признаков $x_i(t)$ и находить среди них главные. Это является решением задачи системного синтеза, а найденные главные $x_i(t)$ являются параметрами порядка. При этом мы разделили выборки, которые в рамках статистики совершенно невозможно разделить. Это сейчас нами представляется как неопределенность 1-го типа.

Выводы. Статистический анализ выборок всех 6-ти параметров $x_i(t)$, описывающих состояние ССС для четырех исследуемых групп, показал, что многие пары выборок статистически не различаются. В частности, три первые группы почти совпадают (между собой). Пары сравнений 1-2, 1-3 и 2-3 почти полностью статистически совпадают. Это трактуется как неопределенность первого типа в экологии человека.

Сочетанное воздействие СЭМП, климатических факторов и увеличение возраста резко выделяет 4-ю группу из общего списка. Однако, многие пары статистически совпадают, и мы применили ИНС. В итоге, все четыре группы показали различия. Одновременно можно выявить главные диагностические признаки из всех 6-ти исследуемых. При этом решается задача системного синтеза – находятся параметры порядка. Такая задача в современной математике не имеет общего решения.

Литература / References

1. 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: chaos gomeostateskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo ООО «Potro-print»; 2017. Russian.
2. 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 gomeostateskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
3. 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 «Потро-принт», 2020. 144 с. / Es'kov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizatsiya dvizheniy: stokhastika ili khaos? Pod. red. chlen-korr. RAN, d.biол.н., professora G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastic 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.
4. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Филатова О.Е., Башкатова Ю.В. Новые представления о гомеостазе и эволюции гомеостаза // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019. Т. 28, № 1. С. 21–27 / Pyatin VF, Es'kov VV, Filatova OE, Bashkatova YuV. Novye predstavleniya o gomeostaze i evolyutsii gomeostaza [New ideas about homeostasis and the evolution of homeostasis]. Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. 2019;28(1):21–7. Russian.
5. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова-Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем - complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 34–43. DOI: 10.12737/20422 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova-Zinchenko opроверgaet predstavleniya I.R. Prigogine, J.A. Wheeler i M. Gell-Mann o determinirovannom khaose biosistem – complexity [The effect of Eskova-Zinchenko refutes the ideas of I.R. Prigogine, J.A. Wheeler and M. Gell-Mann on the deterministic chaos of biosystems - complexity]. Journal of New Medical Technologies. 2016;2:34–43. DOI: 10.12737/20422. Russian.
6. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Миллер А.В., Веденев 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, Vedenev VV. Sushchestvuyut li otlichiya mezhdu proizvol'nymi i neproizvol'nymi dvizheniyami? [Are the distinctions between voluntary and involuntary movement?]. Journal of New Medical Technologies. 2020; 3:88–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16688. Russian.
7. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 120–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prochorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoy neustoychivosti vyborok v fiziologii [The possibilities of modeling stochastic instability samples in

physiology]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:120–4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.

8. Филатов М.А., Нуваляева Я.Н., Оразбаева Ж.А., Афанивич К.А. Медицинская кибернетика и биофизика с позиций общей теории систем // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 116–119. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16667 / Khadartsev AA, Starikov NE, Grachev RV. Professional'nyy stress u voennosluzhashchikh (obzor literatury) [Professional stress in military service (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:74–82. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16667. Russian.

9. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Стохастика и хаос в организации движений // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 101–106. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16376 / Zinchenko YuP, Es'kov VM, Filatov MA, Grigor'eva SV. Stokhastika i khaos v organizatsii dvizheniy [Stochastics and chaos in the organization of movements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2019;2:101–6. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16376. Russian.

10. Зиллов В.Г., Киричук В.Ф., Фудин Н.А. Экспериментальное обоснование иерархической организации хаоса в нервно-мышечной физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 133–136. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16375 / Zilov VG, Kirichuk VF, Fudin NA. Eksperimental'noe obosnovanie ierarkhicheskoy organizatsii khaosa v nervno-myshechnoy fiziologii [Experimental justification of the chaos hierarchical organization in nervous-muscular physiology]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:133–136. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16375. Russian.

11. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Квантово-механический подход в изучении сознания // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 111–117. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16392 / Zinchenko YuP, Eskov VM, Filatov MA, Grigor'eva SV. Kvantovo-mekhanicheskiy podkhod v izuchenii soznaniya [Quantum-mechanical approach to the study of consciousness]. Journal of New Medical Technologies. 2019;2:111–117. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16392. Russian.

12. Еськов В.М., Филатова О.Е., Галкин В.А., Мельникова Е.Г. Классификация систем искусственного интеллекта // Сложность. Ра Еськов VM, Filatova OE, Galkin VA, Mel'nikova EG. Klassifikatsiya sistem iskusstvennogo intellekta [Classification of artificial intelligence systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;4:19–30. Russian.

13. Буданов В.Г., Аршинов В.И. Этические императивы сценариев Большого антропологического перехода // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 4. С. 58–64 / Budanov VG, Arshinov VI. Elicheskie imperativy stsena-riev Bol'shogo antropologicheskogo perekhoda [Ethical imperatives of scenarios for the Great Anthropological Transition]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;4:58–64. Russian.

14. Filatov M.A., Poluhin V.V., Shakirova L.S. Identifying objective differences between voluntary and involuntary motion in biomechanics. // Human. Sport. Medicine. 2021. Vol. 21, N1. P. 145–149 / Filatov MA, Poluhin VV, Shakirova LS. Identifying objective differences between voluntary and involuntary motion in biomechanics. Human. Sport. Medicine. 2021;21(1):145–9.

15. Eskov V.M., Galkin V.A., Filatova O.E. Are the Connectedness Between Past and Future States of Biosystems? // AIP Conference Proceedings Camstech-II-6032 / Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Are the Connectedness Between Past and Future States of Biosystems? AIP Conference Proceedings Camstech-II-6032.

16. Eskov V.M. Methods for Identifying Two Types of Uncertainty in BioCybernetics // AIP Conference Proceedings 2402, 050042 (2021); https://doi.org/10.1063/5.0072488 / Eskov VM. Methods for Identifying Two Types of Uncertainty in BioCybernetics. AIP Conference Proceedings 2402, 050042 (2021); https://doi.org/10.1063/5.0072488.

17. Eskov V.M., Filatov M.A., Grigorenko V.V., Pavlyk A.V. New information technologies in the analysis of electroencephalograms // Journal of Physics Conference Series. 2020. Vol. 1679. P. 032081 DOI: 10.1088/1742-6596/1679/3/032081 / Eskov VM, Filatov MA, Grigorenko VV, Pavlyk AV. New information technologies in the analysis of electroencephalograms. Journal of Physics Conference Series. 2020;1679:032081. DOI: 10.1088/1742-6596/1679/3/032081.

Библиографическая ссылка:

Газя Г.В., Еськов В.В., Орлов Е.В., Стратан Н.Ф. Влияние факторов севера и промышленного производства на возрастные изменения работы сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 106–109. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-106-109.

Bibliographic reference:

Gazya GV, Eskov VV, Orlov EV, Stratan NF. Vliyanie faktorov severa i promyshlennogo proizvodstva na vozrastnye izmeneniya raboty serdtsa [Effect of north factors and industrial production on age-related changes in heart performance]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:106–109. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-106-109. Russian.

СТАТЕЙ ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» В 2021 Г.

LIST OF ARTICLES PUBLISHED IN THE
«JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES» FOR 2021

1. Ахминеева А.Х., Кеспелери Э.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени бронхообструкции и длительности хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-5-9.
2. Левина Ю.В., Козырев О.А. Диагностические возможности электроимпедансометрии крови у пациентов с острым коронарным синдромом // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 10–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-10-13.
3. Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А. Бактериальный вагиноз (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 14–21. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-14-21.
4. Притулина Ю.Г., Прокопенко С.Е. Гепатит С у пожилых // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 22–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-22-25.
5. Кеспелери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев О.С., Полунина Е.А. Влияние стажа табакокурения на уровень белка клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29.
6. Платонов В.В., Сухих Г.Т., Хадарцев А.А., Дунаев В.А., Волочаева М.В., Франкевич В.Е., Датиева Ф.С. Хромато – масс – спектрометрия этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L., семейство астровые – *asteraceae*) (сообщение IV) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-30-34.
7. Гладкова Е.В. Хирургические подходы к формированию экспериментального посттравматического остеоартроза коленных суставов и его структурно-метаболические паттерны // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 35–40. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-35-40.
8. Воронцова З.А., Ноздревых А.А., Образцова А.Е. Экспериментально-клиническое обоснование использования мази эбермин в местном лечении ран (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 41–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-41-44.
9. Лушчик М.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Воронцова В.И. Оценка рисков развития метаболического синдрома среди студентов медицинского ВУЗа // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 45–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49.
10. Карантыш Г.В., Фоменко М.П., Менджеричкий А.М., Гафиятуллина Г.Ш., Рыжак Г.А. Влияние пептидных биорегуляторов на свободнорадикальные процессы и уровень экспрессии генов SOD1, GPX4 и GSR в гиппокампе у крыс в модели сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 50–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54.
11. Никонорова М.Л. Построение оптимальных моделей анализа биомедицинских данных // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 55–59. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-55-59.
12. Горбунова М.Н., Мордвинцева А.Ю., Веденева Т.С., Воробей О.А., Мандрыка И.А. Проблема однородности выборок произвольных и непроизвольных движений человека // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 60–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-60-63.
13. 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.
14. Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А. Дигидрокверцетин и тролокс как ингибиторы липопероксидазной активности комплекса цитохрома С с кардиолипином // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 69–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-69-71.
15. Шакирова Л.С., Манина Е.А., Веденева Т.С., Миллер А.В., Лупынина Е.Ю. Системный синтез в оценке трансширотных перемещений учащихся Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 72–74. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-72-74.
16. Чепалова Л.С., Яхно Т.А., Манина Е.А., Игнатенко А.П., Оразбаева Ж.А. Гипотеза W. Weaver при изучении произвольных и непроизвольных движений // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 75–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-75-77.
17. Антонов А.А., Токарев А.Р. Системный аппаратный мониторинг с помощью программно-аппаратного комплекса при стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 78–79. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79.
18. 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.
19. Серикова О.В., Шумилов 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.
20. 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.
21. Бофанова Н.С., Артюшина Н.В., Долгова Ю.Е., АLEXина 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.
22. 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.
23. 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.
24. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Жилева 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.

25. 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.
26. Баксанский О.Е., Сафонищева 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.
27. Вечеркина Ж.В., Морозов А.Н., Смолина А.А., Морозов Н.В., Калинин 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.
28. 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.
29. 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 хрономагнитотерапии «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.
30. Яснецов В.В., Каурова Д.Е., Скачилова С.Я., Берснев 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.
31. Ислаев А.А., Брин В.Б. Эффекты ацидоза 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.
32. Оганесян Д.Х., Брин В.Б. Экспериментальная профилактика мелатонином и малыми дозами цинка нарушений гомеостазиса кальция при интоксикации кобальтом // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 84–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-84-88.
33. 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.
34. 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 – Juglandaceae) (сообщение III) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 93–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Иманвердиева Н.А., Башкина О.А., Ерина И.А. Сопутствующая патология у больных атопическим дерматитом в детском возрасте // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9.
41. Томаева К.Г. Предикторы гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 10–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14.
42. Полунина О.С., Мухамбетова Г.Н., Гринберг Н.Б., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А., Воронина П.Н. Взаимосвязи уровня межрегионального фрагмента проадренорме-дулина со структурно-функциональными показателями миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 15–19. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-15-19.
43. Марийко В.А., Марийко А.В. Значение декстрокардии в абдоминальной хирургической патологии на примере клинического наблюдения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 20–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-20-23.
44. Белов С.А., Григорюк А.А. Условия повышения результативности лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением торакопластики // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 24–27. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-24-27.
45. Гасанова С.Ю. Пересадка стволовых клеток при лечении острого панкреатита // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 28–32. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-28-32.
46. Петрова М.Е., Хидирова Л.Д., Титов О.В. Генетические факторы риска развития идиопатической легочной артериальной гипертензии (различия генетического фона у детей и взрослых) (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 33–35. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-33-35.
47. Инчина В.И., Зиаул Х., Куликов О.А. Исследование противоопухолевой активности композиции доксорубина с фитопрепаратами при опухоли walker 256 // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 36–39. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-36-39.
48. Полиевский С.А., Беличенко О.И., Цой Е.В., Маркарян В.С. Экспресс-восстановление работоспособности студентов-спортсменов в динамике учебного дня // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 40–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-40-44.
49. Горянная Н.А., Ишекова Н.И., Репицкая М.Н. Состояние гемодинамики и параметров внешнего дыхания при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 45–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-45-49.
50. Вдовина Г.П., Голдобина Г.В., Бурлуцкая А.А., Чугунова М.П., Болотская Н.В. Скрининговое изучение противодиабетической активности водного извлечения из мха цетрария исландская на модели стероидного сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 50–53. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-50-53.
51. Николаева Т.М., Голубева Е.К. Физическая нагрузка как фактор модуляции умственной работоспособности студентов // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 54–57. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-54-57.
52. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63.

53. Ромодин Л.А. Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 1. Цитохром С и кардиолипин (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 64–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-64-67.
54. Ромодин Л.А. Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 2. Структура и пероксидазная активность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 68–72. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-68-72.
55. Мамедов Т.Х., Дзюба Д.В., Наркевич А.Н. Распознавание диабетической ретинопатии на цифровых изображениях глазного дна при помощи остаточной сверточной нейронной сети // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 73–76. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-73-76.
56. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Грачев Р.В., Кельман Т.В. Региональный мониторинг смертности в ракурсе COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 77–81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81.
57. Иванов Д.В., Диалл Г.Х. Возможности фрактального анализа в коррекции организации медицинской помощи // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 82–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88.
58. Касимова Е.А., Ермолаева А.И. Вегетативно-сосудистые расстройства у больных рассеянным склерозом // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 6–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-6-9.
59. Шевнин И.А., Рагозин О.Н. Взаимосвязи и взаимозависимости компонентов физического развития детей и подростков севера с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 10–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-10-14.
60. Булычева Е.В., Жданова О.М. Психосоциальное благополучие и образ жизни городских и сельских школьников в период дистанционного обучения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 15–20. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-15-20.
61. Арутюнян А.С., Благостнов Д.А., Ярцев П.А., Гуляев А.А., Левитский В.Д., Самсонов В.Т., Яковлева Д.М. Лапароскопический доступ в лечении распространенного аппендикулярного перитонита – возможности метода и его безопасность. Рандомизированное клиническое исследование // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 21–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-21-25.
62. Газя Г.В., Еськов В.В., Бодин О.Н., Веденеев В.В. Системный анализ параметров сердечно-сосудистой системы мужчин и женщин Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-26-29.
63. Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Банин И.Н., Юзюфевич И.С., Малеев Ю.В., Шкурина И.А., Маслова В.А. Экспериментальное изучение влияния современных порошкообразных гемостатических средств на систему регуляции агрегатного состояния крови с использованием пьезоэлектрической тромбоэластографии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-30-34.
64. Фудин Н.А., Классина С.Я., Быкова Е.В. Психосоциальное напряжение человека и субъективное восприятие времени // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 35–40. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-35-40.
65. Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Барабаш Е.Ю., Переломова О.В. Динамика показателей иммунного статуса при комплексном применении природных веществ алкилглицериновой структуры у больных бронхиальной астмой и ожирением // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 41–45. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-41-45.
66. Апханова Т.В., Герасименко М.Ю., Сергеев В.Н., Агасаров Л.Г., Кончугова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Сапелкин С.В. Изучение эффективности программ реабилитации пациентов с липолимфедемой нижних конечностей с использованием талассотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 46–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-46-54.
67. Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Ковалева Т.Г., Потапова А.А., Ларский М.В. Новое производное пиримидина, как средство патогенетической коррекции хронической травматической энцефалопатии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 55–58. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-55-58.
68. Фомина А.В., Есимханова А. Медико-социальные аспекты формирования профессиональной мотивации студентов в процессе обучения в медицинском вузе (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 59–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67.
69. Валентинов Б.Г., Сухих Г.Д., Платонов В.В., Дунаев В.А., Волочаева М.В. Химический состав этанольного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) (*thymus serpyllum* L., семейство яснотковые – *lamiaceae*) (Сообщение III) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 68–73. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-68-73.
70. Соловьев В.Г., Калашникова С.П., Никулина Е.Г., Никонова Л.Г., Гагаро М.А., Белкина Д.С. Изменение параметров свертывания крови в условиях хронической интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 74–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-74-77.
71. Джиоев И.Г., Кочиева Д.М., Берёзова Д.Т., Ремизов О.В., Агамирзаев А.А. Механизм водовыделительной функции почек при экспериментальной эндогенной гиперпролактинемии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 78–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-78-82.
72. Лобанов А.А., Гришечкина И.А., Андронов С.В., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Попов А.И. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 83–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.
73. Мирошников А.Б., Смоленский А.В., Беличенко О.И., Тарасов А.В., Золичева С.Ю., Форменов А.Д. Использование анаболических андрогенных стероидов в спорте и фитнесе: обновленная информация (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 92–97. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-92-97.
74. Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Экспертная система для диагностики наследственных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 98–102. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-98-102.
75. Макарихин А.В., Немков А.Г., Рейтблат О.М., Егоров Д.Б. Разработка прогностической модели наступления инфаркта миокарда на основе технологий машинного обучения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 103–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-103-106.
76. Белозеров В.А., Корневский Н.А., Григорьев С.Н., Аксёнов В.В. Дифференциальная диагностика очаговой патологии поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе нечетких математических моделей // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 107–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-107-112.
77. Гусейнов А.З., Сертакова О.В., Голышко П.В., Дудин М.Н. Значимость телемедицинских технологий при новой коронавирусной инфекции // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 113–117. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-113-117.
78. Еськов В.В., Ивахно Н.В., Гриценко И.А., Мамина К.Е. Новое понятие системного синтеза в биомедицине и экологии человека // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 118–122. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-118-122.
79. Чубирко М.И., Косолапов В.П., Чубирко Ю.М., Сыч Г.В. Современное состояние проблемы регистрации медицинских изделий и их эксплуатации на территории Российской Федерации // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 124–128. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-124-128.

К статье авторов: **Васин Р.В., Собенников И.С., Филимонов В.Б.,
Петряев А.В., Широбакина А.В.**

**«Трансректальная ультразвуковая интраоперационная навигация как способ повышения качества выполнения трансуретральной энуклеации аденомы предстательной железы (клинический случай)»
(С. 38–41)**

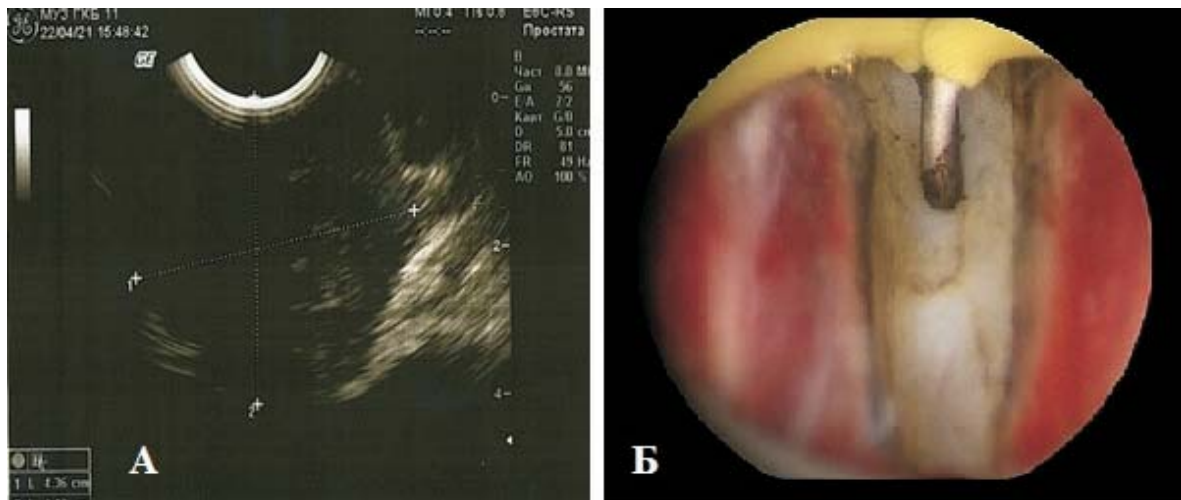


Рис. 1. Выполнение инцизии биполярной петлей на 6 часах условного циферблата.

А – трансректальная ультразвуковая картина простаты. Б – биполярная инцизия аденомы простаты на 6 часах условного циферблата в ходе двухдолевой техники биполярной энуклеации аденомы простаты

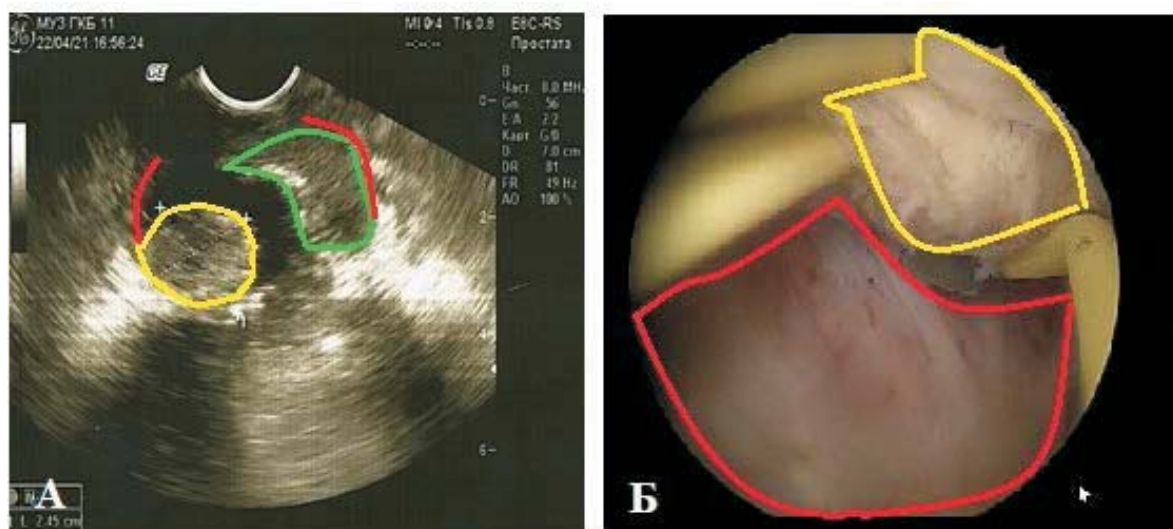


Рис. 2. «Холодная» биполярная энуклеация правой доли предстательной железы.

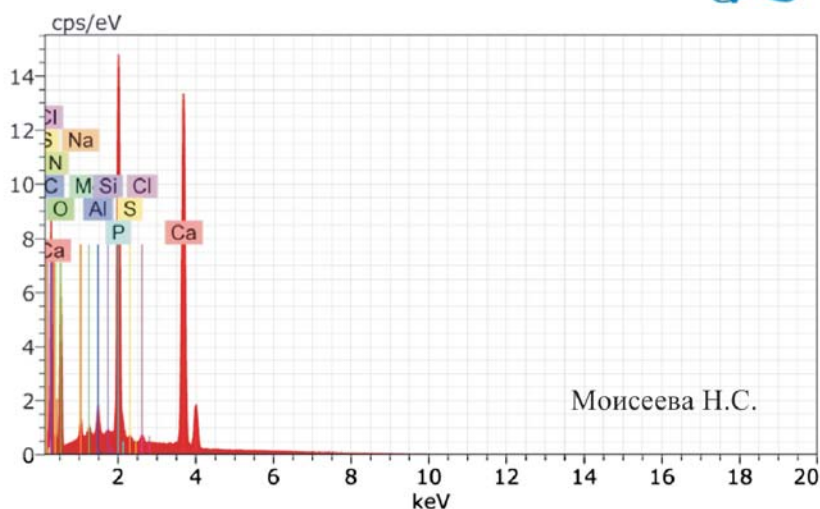
А – трансректальная ультразвуковая картина энуклеации правой доли простаты; желтым цветом отмечена доля аденомы простаты, энуклеируемая в ходе операции; красным цветом отмечена граница псевдокапсулы простаты; зеленым цветом отмечена левая доля аденомы простаты. Б – эндоскопическая картина энуклеации правой доли аденомы простаты, цветовые обозначения соответствуют рисунку А



Рис. 3. Энуклеированные в ходе операции узлы аденомы простаты в полости мочевого пузыря

К статье авторов: **Моисеева Н.С.**
«Клинико-лабораторный анализ элементного состава челюстной костной ткани и остеопластических материалов по данным рентгеноспектрального микроанализа»
(С. 59–62)

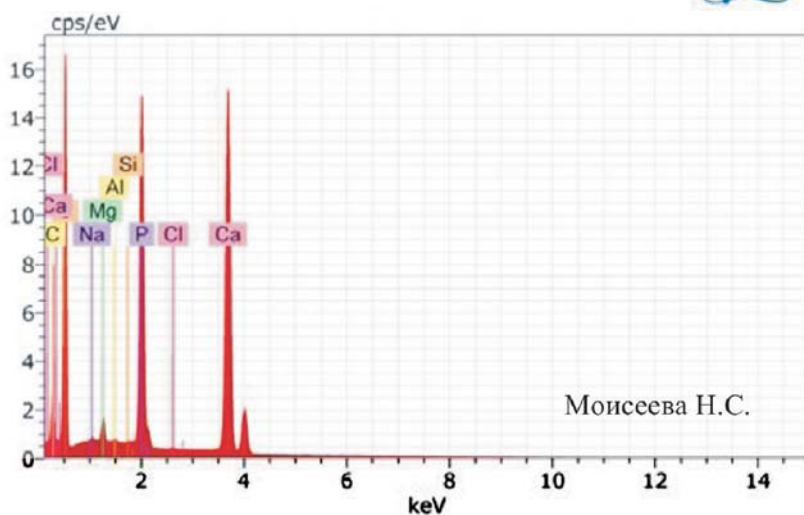
Application Note



Моисеева Н.С.

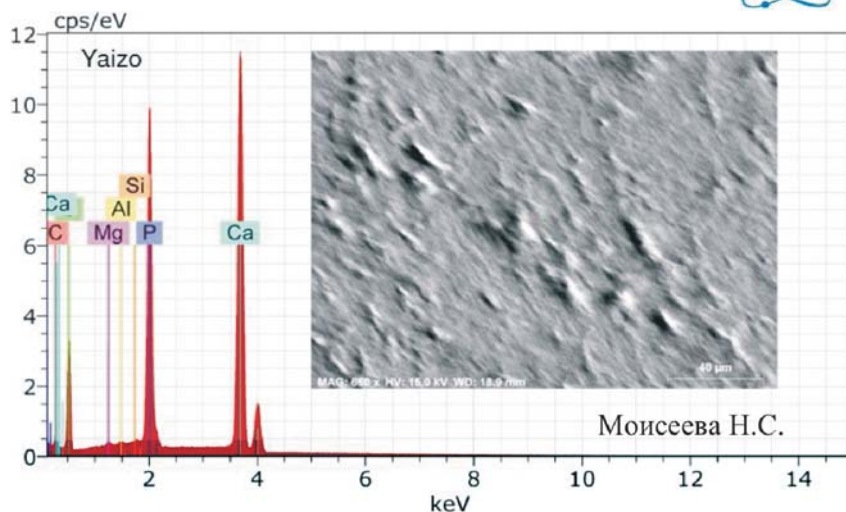
Рис. 1. Спектр РСМА образца человеческой костной ткани

Application Note



Моисеева Н.С.

Рис. 2. Спектр РСМА образца материала Bego Oss (Biomaterials GmbH, Германия)



Моисеева Н.С.

Рис. 3. Спектр РСМА образца материала Maxresorb (Botiss Dental, Германия)